

Semper

LUXEMBOURG

#YouCareWeCare luxembourg

fir est Fleegepersonal - pour nos soignants

Nous soutenons !



COVID-19
Le point sur les vaccins
Cahier central détachable de 12 pages



COVID-19 Le Luxembourg a été exemplaire

Troubles psychiatriques
dans l'après-confinement

RECHERCHE



Lutte contre le COVID-19
par Research Luxembourg

HUMEURS
Ces cons finis

HISTOIRE
Une jambe amputée

CONCOURS
Frelander's, le temple du sport

daflon[®] 500 MICRONISÉ

Fraction flavonoïque purifiée micronisée

180
COMPRIMÉS





NOW AVAILABLE

At first relapse in DLBCL

POWERED FOR SURVIVAL

POLIVY is engineered to improve complete response and extend overall survival in R/R DLBCL when HSCT is not an option¹

Indication

POLIVY in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant.

DLBCL, diffuse large B-cell lymphoma; R/R, relapsed/refractory; HSCT, haematopoietic stem cell transplant
SmPC MabThera 03/03/2020 and POLIVY 16/01/2020
1. Sehn LH, et al. J Clin Oncol 2020 Jan 10;38(2):155-165.

R. E.: Dr. Chr. Lenaerts - M-LU-00000003 - created on 11/05/2020

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions.



Polivy 140 mg: 10.290,00*

▼ This medicine is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. You can help by reporting any side effects you may get. See section "Reporting of suspected adverse reactions" for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Polivy 140 mg powder for concentrate for solution for infusion. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each vial of powder for concentrate for solution for infusion contains 140 mg of polatuzumab vedotin. After reconstitution, each mL contains 20 mg of polatuzumab vedotin. Polatuzumab vedotin is an antibody-drug conjugate composed of the anti-mitotic agent monomethyl auristatin E (MMAE) covalently conjugated to a CD79b-directed monoclonal antibody (recombinant humanized immunoglobulin G1 [IgG1], produced in Chinese Hamster Ovary cells by recombinant DNA technology). **PHARMACEUTICAL FORM:** Powder for concentrate for solution for infusion (powder for concentrate). White to greyishwhite lyophilized cake. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Polivy in combination with bendamustine and rituximab is indicated for the treatment of adult patients with relapsed/refractory diffuse large B-cell lymphoma (DLBCL) who are not candidates for haematopoietic stem cell transplant. **POSLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Polivy must only be administered under the supervision of a healthcare professional experienced in the diagnosis and treatment of cancer patients. Posology. The recommended dose of Polivy is 1.8 mg/kg, given as an intravenous infusion every 21 days in combination with bendamustine and rituximab for 6 cycles. Polivy, bendamustine and rituximab can be administered in any order on Day 1 of each cycle. When administered with Polivy, the recommended dose of bendamustine is 90 mg/m²/day on Day 1 and Day 2 of each cycle and the recommended dose of rituximab is 375 mg/m² on Day 1 of each cycle. Due to limited clinical experience in patients treated with 1.8 mg/kg Polivy at a total dose >240 mg, it is recommended not to exceed the dose 240 mg/cycle. If not already premedicated, premedication with an antihistamine and anti-pyretic should be administered to patients prior to Polivy. Delayed or missed doses: If a planned dose of Polivy is missed, it should be administered as soon as possible and the schedule of administration should be adjusted to maintain a 21 day interval between doses. Dose modifications: The infusion rate of Polivy should be slowed or interrupted if the patient develops an infusion-related reaction. Polivy should be discontinued immediately and permanently if the patient experiences a lifethreatening reaction. **Polivy dose modifications for peripheral neuropathy (PN):** Severity of PN on Day 1 of any cycle / Dose modification: Grade 2-3 / Withhold Polivy dosing until improvement to ≤ Grade 1. If recovered to Grade ≤ 1 on or before Day 14, restart Polivy at a permanently reduced dose of 1.4 mg/kg. If a prior dose reduction to 1.4 mg/kg has occurred, discontinue Polivy. If not recovered to Grade ≤ 1 on or before Day 14, discontinue Polivy. Grade 4 / Discontinue Polivy. **Polivy, bendamustine and rituximab dose modifications for myelosuppression:** Severity of myelosuppression on Day 1 of any cycle / Dose modification (If primary cause is due to lymphoma, the dose of bendamustine may not need to be reduced): Grade 3-4 Neutropenia / Withhold all treatment until ANC recovers to > 1000/μL. If ANC recovers to > 1000/μL on or before Day 7, resume all treatment without any additional dose reductions. If ANC recovers to > 1000/μL after Day 7: • restart all treatment with a dose reduction of bendamustine from 90 mg/m² to 70 mg/m² or 70 mg/m² to 50 mg/m². • if a bendamustine dose reduction to 50 mg/m² has already occurred, discontinue all treatment. Grade 3-4 Thrombocytopenia / Withhold all treatment until platelets recover to >75,000/μL. If platelets recover to > 75,000/μL on or before Day 7, resume all treatment without any dose reductions. If platelets recover to > 75,000/μL after Day 7: • restart all treatment with a dose reduction of bendamustine from 90 mg/m² to 70 mg/m² or 70 mg/m² to 50 mg/m². • if a bendamustine dose reduction to 50 mg/m² has already occurred, discontinue all treatment. **Polivy, bendamustine and rituximab dose modifications for Infusion-related reactions (IRRs):** Severity of IRR on Day 1 of any cycle / Dose modification: Grade 1-3 IRR / Interrupt POLIVY infusion and give supportive treatment. For the first instance of Grade 3 wheezing, bronchospasm, or generalized urticaria, permanently discontinue Polivy. For recurrent Grade 2 wheezing or urticaria, or for recurrence of any Grade 3 symptoms, permanently discontinue Polivy. Otherwise, upon complete resolution of symptoms, infusion may be resumed at 50% of the rate achieved prior to interruption. In the absence of infusion-related symptoms, the rate of infusion may be escalated in increments of 50 mg/hour every 30 minutes. For the next cycle, infuse Polivy over 90 minutes. If no infusion-related reaction occurs, subsequent infusions may be administered over 30 minutes. Administer premedication for all cycles. Grade 4 IRR / Stop Polivy infusion immediately. Give supportive treatment. Permanently discontinue Polivy. **Special populations. Elderly:** No dose adjustment of Polivy is required in patients ≥ 65 years of age. **Renal impairment:** No dose adjustment of Polivy is required in patients with creatinine clearance (CrCl) ≥ 30 mL/min. A recommended dose has not been determined for patients with CrCl < 30 mL/min due to limited data. **Hepatic impairment:** The administration of Polivy in patients with moderate or severe hepatic impairment (bilirubin greater than 1.5 × upper limit of normal [ULN]) should be avoided. No adjustment in the starting dose is required when administering Polivy to patients with mild hepatic impairment (bilirubin greater than ULN to less than or equal to 1.5 × ULN or aspartate transaminase [AST] greater than ULN). Per studied population in mild hepatic impairment (defined as AST or ALT >1.0 to 2.5 × ULN or total bilirubin >1.0 to 1.5 × ULN), there was a 40% increase in unconjugated MMAE exposure, which was not deemed clinically significant. **Paediatric population:** The safety and efficacy in children and adolescents less than 18 years have not been established. No data are available. **Method of administration:** Polivy is for intravenous use. The initial dose of Polivy should be administered as a 90minute intravenous infusion. Patients should be monitored for IRRs/hypersensitivity reactions during the infusion and for at least 90 minutes following completion of the initial dose. If the prior infusion was well tolerated, the subsequent dose of Polivy may be administered as a 30minute infusion and patients should be monitored during the infusion and for at least 30 minutes after completion of the infusion. Polivy must be reconstituted and diluted using aseptic technique under the supervision of a healthcare professional. It should be administered as an intravenous infusion through a dedicated infusion line equipped with a sterile, non-pyrogenic, low-protein binding in-line or add-on filter (0.2 or 0.22 micrometer pore size) and catheter. Polivy must not be administered as intravenous push or bolus. Precaution to be taken before manipulating or administering the product. Polivy contains a cytotoxic component which is covalently attached to the monoclonal antibody. Follow applicable proper handling and disposal procedure. **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Active severe infections. **SPECIAL WARNINGS AND PRECAUTIONS FOR USE:** In order to improve traceability of biological medicinal products, the trade name and the batch number of the administered product should be clearly recorded. **UNDESIRABLE EFFECTS: Summary of the safety profile.** For the clinical development program of Polivy as a whole, an estimated total of 588 patients have received Polivy. The adverse drug reactions (ADRs) described in this section were identified during treatment and follow-up of previously treated DLBCL patients from the pivotal clinical trial G029365. This includes run-in phase patients (n=6) and randomized patients (n=39) who received Polivy in combination with bendamustine and rituximab (BR) compared to randomized patients (n=39) who received BR alone. Randomized patients in the treatment arm received a median of 5 cycles of treatment while randomized patients in the comparator arm received a median of 3 cycles of treatment. The most frequently-reported (≥ 30%) ADRs in patients treated with Polivy in combination with BR were anaemia (46.7%), thrombocytopenia (46.7%), neutropenia (46.7%), fatigue (40.0%), diarrhoea (37.8%), nausea (33.3%), and pyrexia (33.3%). Serious adverse reactions were reported in 27% of Polivy plus BR treated patients, which includes febrile neutropenia (6.7%), pyrexia (4.4%), and pneumonia (4.4%). ADRs leading to treatment regimen discontinuation in >5% of patients were thrombocytopenia (8.9%) and neutropenia (6.7%). The ADRs are listed below by MedDRA system organ class (SOC) and categories of frequency. The corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/10,000), very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, adverse reactions are presented in the order of decreasing seriousness. **Summary of ADRs occurring in relapsed or refractory DLBCL patients treated with Polivy in combination with BR. Infections and infestations** - Very common: pneumonia^a, herpes virus infection^a, upper respiratory tract infection. Common: sepsis, cytomegalovirus infection. **Blood and lymphatic system disorders** - Very common: febrile neutropenia, neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lymphopenia. Common: pancytopenia. **Metabolism and nutrition disorders** - Very common: hypokalaemia, hypocalcaemia, hypoalbuminemia, decreased appetite. **Nervous system disorders** - Very common: neuropathy peripheral, peripheral sensory neuropathy, dizziness. Common: gait disturbance, paraesthesia, hypoaesthesia. **Eye disorders** - Common: vision blurred. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders** - Very common: cough. Common: pneumonitis. **Gastrointestinal disorders** - Very common: diarrhoea, nausea, constipation, vomiting, abdominal pain, upper abdominal pain. **Skin and subcutaneous tissue disorders** - Very common: pruritis. **Musculoskeletal disorders** - Common: arthralgia. **General disorders and administration site conditions** - Very common: fatigue, pyrexia, asthenia, chills. **Investigations** - Very common: weight decreased. Common: transaminase elevation, lipase increase, hypophosphataemia. **Injury, poisoning and procedural complications** - Very common: infusion-related reactions^b - ^aADR associated with fatal outcome ^b Defined as all adverse reactions reported as related to study treatment within 24 hours after treatment infusion. Uncommon, rare and very rare ADRs: none. **Description of selected adverse reactions.** In the Polivy plus BR arm, Grade 3 or higher neutropenia, thrombocytopenia, and anaemia were reported in 40%, 37.8%, and 24.4% of patients, respectively. **Myelosuppression** 8.9% of patients in the Polivy plus BR arm discontinued Polivy due to neutropenia compared to 2.6% of patients in the BR arm who discontinued treatment due to neutropenia. Thrombocytopenia events led to discontinuation of treatment in 11.1% of patients in the Polivy plus BR arm and 5.1% of patients in the BR arm. No patients discontinued treatment due to anaemia in either the Polivy plus BR arm or BR arm. **Peripheral neuropathy (PN)** In the Polivy plus BR arm, Grade 1 PN and Grade 2 PN were reported in 26.7% and 13.3% of patients, respectively. In the BR arm, Grade 1 and 2 PN events were reported in 2.6% and 5.1% of patients, respectively. No Grade 3-5 PN events were reported in either the Polivy plus BR arm or BR arm. 2.2% of patients discontinued Polivy treatment due to PN and 4.4% of patients had Polivy dose reduction due to PN. No patients in the BR arm discontinued treatment or had dose reductions due to PN. In the Polivy plus BR arm, the median onset to first event of PN was 1.8 months, and 61.1% of patients with PN events reported event resolution. **Infections** Infections, including pneumonia and other types of infections, were reported in 53.3% of patients in the Polivy plus BR arm and 51.3% of patients in the BR arm. In the Polivy plus BR arm, serious infections were reported in 28.9% of patients and fatal infections were reported in 8.9% of patients. In the BR arm, serious infections were reported in 30.8% of patients and fatal infections were reported in 10.3% of patients. One patient (2.2%) in the Polivy plus BR arm discontinued treatment due to infection compared to 5.1% of patients in the BR arm. **Progressive multifocal leukoencephalopathy (PML)** One case of PML, which was fatal, occurred in one patient treated with Polivy plus bendamustine and obinutuzumab. This patient had three prior lines of therapy that included anti-CD20 antibodies. **Hepatic toxicity** In another study, two cases of serious hepatic toxicity (hepatocellular injury and hepatic steatosis) were reported and were reversible. **Gastrointestinal toxicity** Gastrointestinal toxicity events were reported in 80.0% of patients in the Polivy plus BR arm compared to 64.1% of patients in the BR arm. Most events were Grade 1-2, and Grade 3-4 events were reported in 22.2% of patients in the Polivy plus BR arm compared to 12.8% of patients in the BR arm. The most common gastrointestinal toxicity events were diarrhoea and nausea. **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. **België/Belgique.** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten /Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Afdeling Vigilantie / Division Vigilance - EUROSTATION II, Place Victor Hortaplein, 40/40 -B-1060 Brussel/ Bruxelles - Postbus 97 / Boîte Postale 97 B-1000 Brussel Malou / Bruxelles Malou - Website: www.fagg.be / Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxemburg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX E-mail : crpv@chru-nancy.fr Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Tél. : (+352) 247-85592 Fax : (+352) 247-95615 Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1 - 79639 Grenzach-Wyhlen Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/19/1388/001. **DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION:** 16 January 2020. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 16 January 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>. R.E. Dr. Chr. Lenaerts -BE/HAEM/0120/0003- created on 27/01/2020.

Vyndaqel® (Pfizer): premier médicament approuvé en Europe pour le traitement de la cardiomyopathie amyloïde à transthyrétine (ATTR-CM)

A la fin du mois de février, la Commission Européenne (CE) a octroyé à Pfizer l'extension d'AMM pour Vyndaqel® dans le traitement de l'amylose à transthyrétine de type sauvage (wild-type) ou héréditaire chez les patients adultes présentant une cardiomyopathie (ATTR-CM).

Cette autorisation de mise sur le marché (AMM) fait suite à un avis favorable du comité des médicaments à usage humain (CMUH) de l'Agence européenne du médicament (EMA) rendu en décembre 2019.

L'AMM repose sur les résultats de l'étude phase III ATTR-ACT qui ont montré une réduction significative de la mortalité par rapport au placebo (29,5% vs 42,9%) et des hospitalisations dues à un événement cardiovasculaire.

Depuis 2011 dans la polyneuropathie

Le Vyndaqel est approuvé depuis 2011 dans le traitement de la TTR chez les patients adultes présentant une polyneuropathie symptomatique de stade 1 pour retarder le déficit neurologique périphérique.

L'amylose à transthyrétine est une maladie rare et progressive qui se caractérise par une accumulation anormale de dépôts amyloïdes composés de protéines de transthyrétine dans les organes et les tissus. Elle peut avoir un impact sur le système nerveux périphérique, le cœur, les reins, le système gastro-intestinal et les yeux.

L'atteinte cardiaque

L'amylose à transthyrétine avec cardiomyopathie (ou l'ATTR-CM) est une maladie rare, progressive et mortelle. Elle survient lorsque la transthyré-

tine, une protéine de transport qui circule naturellement dans le sang est instable et s'agrège en dépôts anormaux appelés dépôts amyloïdes. Ces dépôts amyloïdes entraînent une cardiomyopathie restrictive et une insuffisance cardiaque progressive.

Il existe deux formes d'ATTR-CM: une forme héréditaire causée par une mutation génétique, et une forme non héréditaire appelée forme sauvage qui est due à l'âge. Si toutes deux se manifestent à l'âge adulte, la forme héréditaire de l'amylose cardiaque à transthyrétine peut survenir chez des hommes et des femmes dès la cinquantaine, alors que la grande majorité des patients atteints d'ATTR-CM de forme sauvage sont des hommes de plus de 60 ans. Sans traitement, la survie médiane observée est de 3 à 5 ans après le diagnostic. Les patients doivent donc être pris en charge au stade le plus précoce possible.

Une première

Avec cette nouvelle indication, Vyndaqel® devient le premier traitement autorisé en Europe qui a le potentiel de réduire la mortalité et la fréquence des hospitalisations d'origine cardiovasculaire chez les adultes atteints d'une ATTR-CM1. Il s'agit aussi du premier médicament à détenir les deux indications pour traiter des complications liées à la TTR, en cardiologie et en neurologie. ■

RECHERCHE



Lutte contre le COVID-19 par Research Luxembourg

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) participe à plusieurs projets de recherche sur le COVID-19, dans le cadre des études lancées sous l'égide de la Taskforce «Research Luxembourg».

...A LIRE EN PAGE 21

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

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 NovoTwis® 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, lipoatrophy. 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 pre-filled pen). **Date of revision of the text:** 11/2018. *Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® and NovoTwis® 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

Sommaire

5



FLASH

Vyndaqel® (Pfizer): premier médicament approuvé en Europe pour le traitement de l'ATTR-CM

10



WEB-MEETING

Troubles psychiatriques: le confinement a permis de mettre en lumière la potentialité des patients

17



NOUS SOUTENONS

#YouCareWeCare Luxembourg
Une belle action dont il faut parler

21



RECHERCHE

Lutte contre le COVID-19 par Research Luxembourg

27



COVID-19

Le Luxembourg a été exemplaire

37



HUMEURS

Ces cons finis

40



PROFESSION

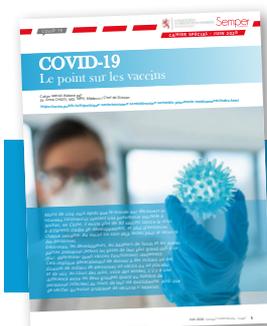
Gestion des déchets médicaux au cabinet

46



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Une jambe amputée



COVID-19
Le point sur les vaccins

Cahier central détachable de 12 pages

43 **CONCOURS**

48 **CARTOON**



PROTÉGEZ LE FUTUR de votre patient diabétique de type 2

Forxiga®	P.P.	Remb.
10mg 28 cpr.	44,82 €	100%
10mg 98 cpr.	138,10 €	100%



Les effets CardioRénaux dans DECLARE¹

D'après les données issues de DECLARE¹, **Forxiga®** a démontré dans la plus large² population de patients atteints de DT2 avec ou sans maladie CV avérée, une diminution du risque :

- d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)³.
- de progression de la néphropathie (-47%)⁴.



INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT : Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé contient du pyrrolidone glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé), comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES :** **4.1. Indications thérapeutiques :** Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique. - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance, - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. **4.2. Posologie et mode d'administration :** Posologie : Diabète de type 2. La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiques, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). Populations particulières : Insuffisance rénale : Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose de dapagliflozine recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (> 65 ans) : En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déshydratation doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique : La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Une fonction rénale est disponible. Mode d'administration : Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3. Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4. Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité : Diabète de type 2 :** Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse poolée préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines) contrôlées versus placebo avec 2 360 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 8 574 patients ont reçu de la dapagliflozine 10 mg et 8 569 ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Liste tabulée des effets indésirables : Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100), rare (> 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation :**

Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Très rare. Classe de systèmes d'organes : Infections et infestations :** Fréquent* : Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées***. Peu fréquent** : Infection fongique****. Très rare : Fasciite necrotique du périmé (gangrène de Fournier)†. Classe de systèmes d'organes : Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypoglycémie (quand utilisée avec : SU ou insuline)†. Peu fréquent** : Déshydratation volume††. Rare : Acidocétose diabétique†††. Classe de systèmes d'organes : Affections du système nerveux : Fréquent* : Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes : Affections gastro-intestinales : Peu fréquent** : Constipation** †. Sécheresse buccale** †. Classe de systèmes d'organes : Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent* : Rash; Très rare : Anxiété-œdème. Classe de systèmes d'organes : Affections musculo-squelettiques et systèmes : Fréquent* : Douleur dorsale** †. Classe de systèmes d'organes : Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent* : Dysurie, Polyurie** †; Peu fréquent** : Nycturie** †. Classe de systèmes d'organes : Affections des organes de reproduction et du sein : Peu fréquent** : Prurit vulvo vaginal** †, Prurit génital** †. Classe de systèmes d'organes : Infections : Fréquent* : Augmentation de l'hématocrite‡; Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial‡; Dyslipidémie†; Peu fréquent** : Elévation de la créatinémie pendant le traitement initial‡†. Classe de systèmes d'organes : Affections de l'œil : Fréquent* : Elévation de l'urémie** †. Perte de poids** †. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antibiotique de secours‡. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations : La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, ulfite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. † L'infection des voies urinaires inclut les termes préférents suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée : infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite. ‡ La déshydratation volume regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants : déshydratation, hypovolémie, hypotension. † La polyurie regroupe les termes préférents suivants : pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ‡ Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite et de la créatinémie pendant le traitement initial** et de la créatinémie pendant le traitement initial** et de l'urémie** sont rapportées respectivement chez 1,3% des sujets traités par dapagliflozine 10 mg et 0,4% des sujets recevant le placebo. † La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la créatinémie 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5% versus 0,0%; HDL cholestérol 6,0% versus 2,7%; LDL cholestérol 2,9% versus -1,0%; triglycérides -2,7% versus -0,7%. † Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. † L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférents suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques et le placebo, respectivement : rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936), l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4%) respectivement. † Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel. † Rapports chez > 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg versus placebo. Description de certains effets indésirables : Etudes cliniques dans le diabète de type 2. Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déshydratation (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement nécessité le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 1,2% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales étaient faibles et équilibrés : 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Fasciite necrotique du périmé (gangrène de Fournier) : Un patient a été rapporté en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 2 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. Hypoglycémie : La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliflozine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiques et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au gliméridine, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et gliméridine (6,0% et 7,9% respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le gliméridine (2,1% et 2,1% respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémant. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine par rapport au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7%) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0%) patients traités par placebo. Déshydratation volume : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déshydratation (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déshydratation volume étaient équilibrés entre les groupes de traitement : 213 (2,5%) et 207 (2,4%) respectivement, dans les groupes dapagliflozine et placebo. Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 81 (0,9%) et 70 (0,8%) des patients, dans les groupes dapagliflozine et placebo, respectivement. Les événements étaient globalement équilibrés entre les groupes de traitement dans les sous-groupes constitués en fonction de l'âge, de l'utilisation de diurétiques, de la pression artérielle et de l'utilisation d'EC/ARA-II. Chez les patients présentant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m² à l'inclusion, il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déshydratation volume dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Acidocétose diabétique : Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 recevaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Infections des voies urinaires : Dans l'analyse poolée de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%), voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement nécessité l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 17 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinine : Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex. diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFGe inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), le DFGe a diminué avec le temps dans les deux groupes de traitement. À 1 an, le DFGe moyen était légèrement plus faible, et à 4 ans, le DFGe moyen était légèrement plus élevé dans le groupe dapagliflozine que dans le groupe placebo. 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, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles; Madou, Site internet : www.afmps.be; e-mail : adverse@drugregulation.be; Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Braibois, 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 Louvois, L-2120 Luxembourg; Tél. : (+352) 2478 5592; Fax : (+352) 2479 5615; E-mail : pharmaco.vigilance@ems.ats.lu; Lien pour le formulaire : http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. 6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE : EUI/112/795/006 14 comprimés pelliculés, EUI/112/795/008 28 comprimés pelliculés, EUI/112/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés, EUI/112/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE : 11/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.



FOR TODAY. FOR TOMORROW.

Qui veut noyer son chien...



C'est Molière qui reprit cet adage déjà ancien dans - ironie du sort, *les Femmes savantes*.

Un autre adage, en médecine, affirme qu'en manipulant les chiffres, on peut leur faire dire ce que l'on veut. C'est le sentiment que les plus attentifs d'entre nous avons eu à la lecture de l'analyse rétrospective de Mandeep R Mehra et coll. publiée hâtivement par le *Lancet*.

Le *Lancet* clouait apparemment au pilori la place de l'association hydroxychloroquine/azithromycine dans le traitement du Covid-19, et des résultats «trop mauvais pour être vrais», semblaient renvoyer les adeptes du Pr Raoult dans les cordes.

Les très grosses limitations de la publication étaient apparentes, au point que dans leur commentaire, avant de conclure, les auteurs notaient que «ces données ne s'appliquent pas à l'utilisation de tout régime de traitement utilisé dans le cadre ambulatoire». Alors pourquoi, un peu plus loin, font-ils volte-face et concluent-ils que «l'absence de tout bénéfice observé pourrait encore représenter une explication raisonnable»?

Ceci aurait dû interpeller les «pairs» du *Lancet*, et l'on ne peut donc que s'interroger sur l'empressement avec lequel ils ouvrirent les colonnes de la prestigieuse publication.

L'OMS et les instances internationales et nationales, le confrère Olivier Véran en tête, décidèrent de jeter le bébé avec l'eau du bain. La machine était lancée, et la polémique ne pouvait que croître, entre aficionados des «big data» et adeptes du terrain. Entre *evidence-based medicine* et *experience-based medicine*.

La publication était lamentable, c'est un fait. Indigne d'une grande revue. Comme si la fin justifiait les moyens malhonnêtes. Comme si la rage insupportable des tenants de Raoult n'était qu'un prétexte. Comme si le chercheur marseillais payait en réalité pour le soutien fortuit du politiquement incorrect président des Etats-Unis.

Comme si le Docteur Didier devait être exécuté sur l'autel dressé pour Mister Donald.

Dr Eric Mertens

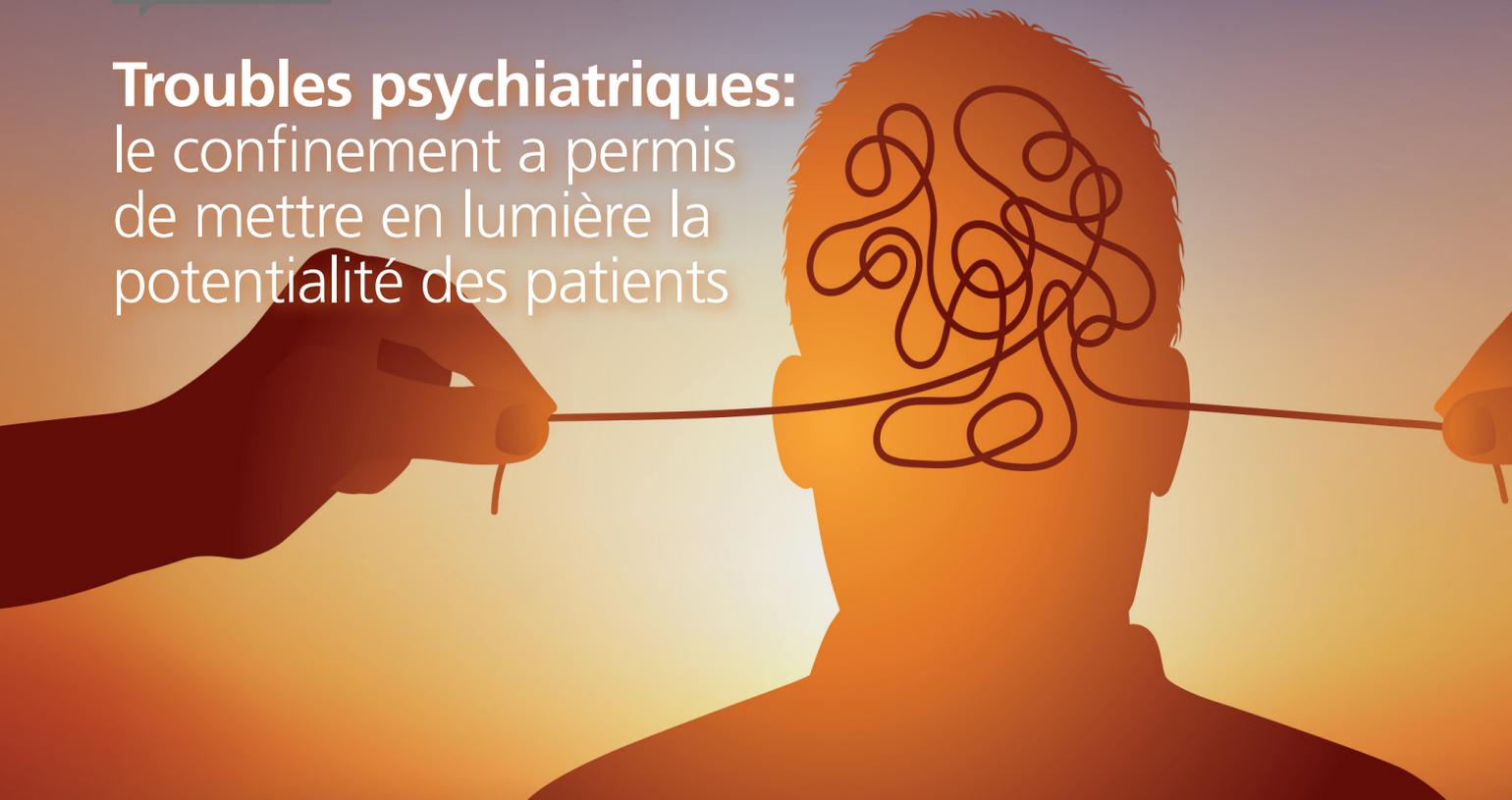


Letz be healthy à disposition de vos patients, dans votre salle d'attente?

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



Troubles psychiatriques: le confinement a permis de mettre en lumière la potentialité des patients



La webconférence «*Troubles psy dans l'après-confinement*», organisée par les Journées de la Schizophrénie en partenariat avec de nombreuses organisations actives dans la santé mentale, le 28 mai dernier, rencontra un franc succès. Des personnes ayant l'expérience des troubles psychiques, des professionnels en santé mentale, des proches et des journalistes ont pu aborder sans tabou l'après-confinement vu de Belgique, du Canada, de France et de Suisse. *Compte-rendu.*

Céline Buldgen

Quels sont les enseignements positifs que nous pouvons tirer du confinement? Comment transformer l'avenir? Les différents intervenants de cette webconférence ont eu l'occasion de se pencher sur la reprise du quotidien (activités, travail, habitudes) avec les changements de stratégies de chacun, les difficultés rencontrées et les forces mises en évidence. Les changements et les innovations de cette nouvelle période ont également été abordés. Enfin, la fin du confinement a été débattue : crainte ou délivrance ?

La période de confinement étant révolue, l'heure est à la «reconstruction».

Depuis plusieurs semaines, nous pouvons observer les différentes stratégies de déconfinement à l'échelle mondiale.

Dans les mois à venir, notre plus grand challenge sera de trouver la meilleure façon de mettre en oeuvre les mesures barrières sanitaires sans que les citoyens ne vivent avec l'impression qu'ils sont brimés, surveillés et que les décisions politiques vont à l'encontre de leurs droits fondamentaux. La patience est de rigueur afin que chacun puisse retrouver ses marques et avancer doucement vers un avenir plus serein.

Constatations à chaud

Faut-il s'inquiéter de l'impact de la pandémie Covid-19 sur les soins des personnes déjà touchées par les troubles mentaux ? Doit-on s'attendre à de nouveaux épisodes de crises d'angoisse ou d'anxiété de cette partie de la population voire à de nouveaux troubles ? Apparemment, non, à en croire les personnes directement concernées par les troubles mentaux, leurs proches, les associations de patients et les professionnels de la santé. Contre toute attente, la majeure partie des personnes atteintes de troubles mentaux a bien vécu le confinement, comme en témoigna Jocelyne Viatau, présidente du Comité scientifique de l'Unafam Paris: «*De nombreuses familles nous ont rapportées que leur proche a pu traverser cette période de confinement sans avoir une aggravation des symptômes psychiques. Ces patients, qui ont finalement l'habitude de vivre dans l'isolement social et d'être sujets aux crises d'angoisse, se sont sentis pour une fois «comme tout le monde.»*



«Toute expérience, positive ou négative, permet de se repositionner. Tirer parti des expériences canadienne et européenne a été fait et déjà des changements et innovations se dessinent.»

Quelle est la situation au Canada ?

Au Canada, les patients atteints de troubles psychiatriques n'ont pas continué leurs soins durant la période du confinement. Luc Vigneault (auteur, conférencier, premier pair aidant au Canada, chargé de cours aux universités Laval et de Montréal), nous en expliqua la raison: «Des amis psychiatres m'ont confirmé que les patients ne recevaient plus aucun soin, mis à part l'un ou l'autre appel téléphonique pour voir comment ils allaient. Ici, au Canada, nous devons vivre sur une autre planète. La police et l'armée nous empêchaient de sortir de nos maisons. Finalement, la prise en charge des patients psychiatriques se résume uniquement à la prise de médicaments... Quel projet de vie et quels rêves ont ces patients ? Je suis terriblement choqué de constater encore une fois le manque de considération envers cette partie de la population.»

Même constat mitigé pour Manon Dion, Directrice événementiel et développement chez Réseau Avant de Craquer (Québec), un organisme à but non lucratif dont la mission consiste à soutenir les membres de l'entourage qui accompagnent un proche atteint de maladie mentale: «Les premières semaines qui ont suivi l'annonce du confinement, les familles des personnes concernées par des troubles mentaux ont véritablement mis leurs propres besoins en confinement. Elles se sont focalisées essentiellement sur la gestion des besoins primaires, la gestion de la crise sanitaire et la stabilisation de

l'état de leur proche. Nous ne recevions presque plus d'appels téléphoniques au sein de notre Réseau, à tel point que nous avons pris l'initiative de les appeler nous-mêmes pour voir comment allaient les familles et leur proche. Certains patients atteints de troubles psychiques allaient bien, d'autres étaient en situation de crise aiguë. Au Québec, une région particulièrement touchée par la pandémie du Covid-19, nous avons l'impression de voir uniquement la pointe de l'iceberg. Le déconfinement aboutira aussi au dévoilement des situations de crise vécues au sein des familles pendant la période du confinement. Pour les familles et les professionnels de la santé mentale, le défi majeur qui les attend bientôt au Québec sera d'être capable de s'adapter à l'évolution des besoins qui vont aller à la vitesse grand V. Nous allons en effet devoir gérer une détresse émotionnelle au sein de la population qui sera bel et bien présente dans la vie quotidienne.»

Changements et innovations du confinement

Suite au confinement, de nouvelles pratiques de soins (séances de téléconsultation, questionnaires en ligne, hotline d'écoute et de soutien...) ont émergé dans le but de réduire le recours à l'hospitalisation.

Les résultats ont souvent été très concluants. Tous les experts interrogés lors de la webconférence se sont accordés sur un point: ces nouvelles modalités de soins innovantes ne doivent pas se substituer aux consultations en présentiel quand c'est possible ou à

Même constatation faite par un autre expert:

«Nous n'aurions jamais pu mesurer la capacité des patients atteints de troubles psychiques à mobiliser autant leurs ressources et à faire preuve d'une grande résilience sans cette crise sanitaire. Ces patients qui, d'ordinaire, ont tendance à rater leurs rendez-vous ou à reporter leurs consultations, ont montré pendant le confinement un vrai enthousiasme à participer aux séances de téléconsultations, tout en veillant à être toujours pile à l'heure.»

Fort de ces premières constatations, il serait opportun d'aborder la maladie mentale sous un angle neuf. C'est en tout cas ce que souhaiterait Eva Mazur (www.loptimisme.com): «C'est le moment ou jamais d'interroger ces patients sur la manière dont ils se sont adaptés pour bien vivre cette période de confinement et de les considérer comme des personnes qui sont une source d'inspiration pour tout le monde.»

l'offre de soins en santé mentale des équipes mobiles.

Gérald Deschietere, médecin responsable de l'Unité de crise et d'urgences psychiatriques aux Cliniques Universitaires Saint-Luc, prit part à la discussion: *«En Belgique, on assiste actuellement à une reprise des activités de consultations au sein des hôpitaux. Des hôpitaux qui retrouvent à présent une pleine capacité d'accueil des patients. Durant ce début de crise sanitaire, le confinement a littéralement déconfiné l'hôpital. Les équipes en santé mentale ont dû sortir des murs de l'hôpital pour proposer leurs offres de soins habituelles. Nous n'avons jamais assisté à autant de visites à domicile en Belgique que durant cette période de confinement. Ce n'est pas une généralité, bien évidemment. A certains endroits, l'équipe mobile en santé mentale n'a pas été plus active et s'est focalisée sur une offre de soins par téléconsultation ou par téléphone. Il est certain que, durant le confinement, nous avons pu observer un changement de paradigme du soin. Et il importe vraiment que nous poursuivions dans cette voie, c'est-à-dire continuer à prodiguer du soin sur mesure, garder le lien même tenu par téléphone ou mail, soutenir les aidants proches, soutenir aussi les soignants de «première ligne», sans cesse réinventer le soin psychique...»*

Par ailleurs, la mise en place d'outils innovants et le renforcement du lien de confiance entre soigné et soignant ont permis de désamorcer plusieurs situations de crise vécue par certains patients.

«Lors du confinement, nous avons vu une multiplication des plateformes d'écoute et de soutien ainsi que des

«D'autres crises ont déjà été traversées, celle-ci peut également être traversée.»

Laurent Konpinski

plateformes d'orientation des patients en situation de crise. Elles ont été fort utiles et nous espérons qu'elles perdureront après la crise sanitaire liée au Covid-19. Soulignons également les nombreuses initiatives de la part de professionnels de la santé qui ont créé des solutions innovantes en vue d'adapter la prise en charge de leurs patients à ce contexte bien particulier. Et puis, nous avons pu assister à la progression de l'E-santé, notamment avec l'organisation de visio-conférences et de webinaires. Enfin, en France, nous nous attendons à une profonde réforme du système de santé, dont on espère que la psychiatrie en sortira gagnante.», s'est exprimée le Dr Jocelyne Viatau.

Déconfinement: crainte ou délivrance ?

Certains patients atteints de troubles psychiatriques, qui ont bien vécu la période de confinement, ont désormais difficile à retourner à une vie sociale avec le déconfinement.

«Il est impératif de laisser la personne atteinte d'une maladie psychiatrique reprendre tranquillement le cours de ses activités sociales lors du déconfinement. Lors du précédent webinaire organisé par les Journées de la Schizophrénie, un psychiatre avait précisé que ce rôle d'encadrement et de suivi revenait aux professionnels de la santé. Les familles peuvent quant à elles solliciter légèrement leur proche et adopter une attitude de renforcement positif.», affirma le Dr Jocelyne Viatau.

Et Laurent Konpinski (24,7 Conseils) de conclure: *«Nous avons tous vécu trois épreuves successives. Tout d'abord, l'annonce d'une maladie qui n'a pas été facile à accepter et à regarder en face. Ensuite, le confinement que l'on a utilisé pour s'en protéger. Pendant le confinement, nous nous sommes construits des abris intérieurs qui ont été bénéfiques, qui nous ont aussi d'une certaine façon coupé du monde extérieur. Le déconfinement, nous invite finalement tous, que l'on soit concerné par des troubles psychiques ou non, à sortir maintenant de ces abris intérieurs et de retourner dans le monde extérieur où le danger du virus est toujours présent. Le fait qu'il y ait des peurs est normal car il y a aussi un véritable danger. Alors, rappelons-nous tout d'abord que le Covid-19 n'est pas invulnérable et que nous devons nous en protéger durant le déconfinement. Je me dis que retrouver, ajuster les aptitudes et les habitudes que nous avons, dépendront, en particulier pour les parents de patients atteints de troubles mentaux, de leur propre capacité à distancer leurs peurs. Enfin, ne jamais oublier - mais c'est vrai que dans des moments de doute et de peur, on perd souvent la confiance en notre capacité d'agir, on perd parfois aussi la lecture de tout ce que l'on est - que la personne qui est concernée par les troubles psychiques, est le premier expert de sa situation et qu'elle possède tout un potentiel de ressources. Fort de ses acquis, le patient est en mesure lui aussi de se reconstruire. Cela va surtout dépendre de sa résilience. Celle-ci se fera, entre autre, grâce à une qualité des liens sociaux. D'autres crises ont déjà été traversées, celle-ci peut également être traversée.»* ■

«Les personnes atteintes de troubles psychiatriques se sont réinventées positivement durant le confinement.»

Dr Jocelyne Viatau (Unafam Paris)

UN SEUL TERMINAL DE PAIEMENT POUR VOTRE CABINET MÉDICAL

Grâce à sa gamme de terminaux multi-comptes, Worldline/SIX Payment Services permet désormais à plusieurs médecins de partager le même terminal de paiement et de tenir des comptabilités séparées.

Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444 ou commercial.lux@six-payment-services.com.

worldline.com
six-payment-services.com

Ce que TITAN nous montre

L'APALUTAMIDE CONDUIT À UN BÉNÉFICE THÉRAPEUTIQUE SIGNIFICATIF DANS LE CANCER DE LA PROSTATE MÉTASTATIQUE SENSIBLE À LA CASTRATION (1)

L'étude TITAN a comparé l'apalutamide + traitement par privation androgénique (ADT) avec un placebo + ADT chez des patients ayant un cancer de la prostate au stade métastatique sensible à la castration (mHSPC). Les patients inclus dans TITAN couvraient une large population. Ils présentaient un adénocarcinome de la prostate et des métastases à distance avec au moins une lésion au scanner osseux, avec ou sans envahissement viscéral ou lymphatique. Les résultats de TITAN montrent que l'apalutamide conduit à un bénéfice significatif en termes de survie globale et de survie sans progression radiographique, sans majoration majeure du risque d'effets indésirables (1).

L'ADT en monothérapie a longtemps constitué le traitement du cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, qu'il s'agisse d'une castration chimique ou chirurgicale. Au cours de ces dernières années, de larges études randomisées de phase III ont montré que la combinaison de l'ADT avec l'acétate d'abiratéron, plus la prednisone ou avec le docétaxel, à un stade où le cancer est hormono-sensible, augmente de manière significative la survie (2-3). Cependant, l'âge, l'existence de comorbidités, l'étendue de la maladie et les préférences des patients peuvent constituer un frein à l'initiation d'une chimiothérapie par docétaxel (4-6). De nouvelles options demeurent donc souhaitables, spécifiquement pour apporter une réponse thérapeutique réponse appropriée aux profils des patients qui ont un cancer de la prostate métastatique hormono-sensible. A cet égard, l'étude TITAN porte sur un large éventail de malades avec cancer de la prostate hormono-sensible. Elle a en effet inclus des patients présentant une atteinte à la fois à haut volume et à bas volume, des patients ayant été traités antérieurement pour cancer localisé ainsi que des malades dont l'atteinte métastatique était nouvellement diagnostiquée ou préexistante (1).

Ce que l'étude SPARTAN a montré

L'apalutamide est un inhibiteur sélectif du récepteur aux androgènes administré par voie orale. Il se lie directement au domaine de liaison du ligand du récepteur, inhibe sa translocation nucléaire, la liaison à l'ADN et la transcription médiée par ce récepteur (7). Son utilisation est approuvée en Europe dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique chez les patients ayant un risque élevé de développer une atteinte métastatique ainsi que dans le cancer de la prostate métastatique hormono-sensible, dans les deux cas en combinaison avec un traitement de privation androgénique (8).

L'indication de l'apalutamide dans le cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique repose notamment sur les résultats de l'étude SPARTAN (9). Cette étude contrôlée et randomisée de phase III, a montré une survie médiane sans métastases, critère principal d'évaluation, de 40,5 mois dans

le groupe apalutamide et de 16,2 mois dans le groupe placebo (*hazard ratio* pour la survenue de métastases ou le décès = 0,28; 0,23-0,35; $p < 0,001$; 95% confidence interval) chez des patients avec un cancer de la prostate non métastatique résistant à la castration et à risque élevé de développer des métastases (sur base d'un temps de doublement du taux de PSA de 10 mois ou moins sous traitement de privation androgénique). L'apalutamide était associé à des taux plus élevés de rash, de fatigue, d'arthralgies, de perte de poids, de chutes et de fractures que ceux observés sous placebo. La majorité des effets indésirables était de grade 1 ou 2 (9).

De SPARTAN à TITAN

L'étude TITAN (*Targeted Investigational Treatment Analysis of Novel anti-androgen*) (1) a eu pour objectif d'évaluer l'apalutamide (240mg/j) en combinaison avec l'ADT, chez des patients atteints d'un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration.

Il s'agit d'une étude de phase III, menée en double aveugle et contrôlée par placebo. Les critères principaux d'évaluation étaient la survie sans progression radiographique et la survie globale (1). L'étude a inclus un large éventail de patients.

Un profil de patients fréquemment rencontré

Il est important de souligner que la population étudiée était assez large et que le profil des patients correspondait à celui qui est fréquemment rencontré dans la pratique quotidienne. Il s'agissait en effet d'une large population de patients avec mHSPC (1).

Elle incluait les patients avec charge tumorale élevée ou faible, les patients chez lesquels un diagnostic de cancer de la prostate métastatique hormono-sensible avait été posé mais aussi les patients chez lesquels une atteinte métastatique était survenue après diagnostic initial et traitement du cancer de la prostate localisé (1).

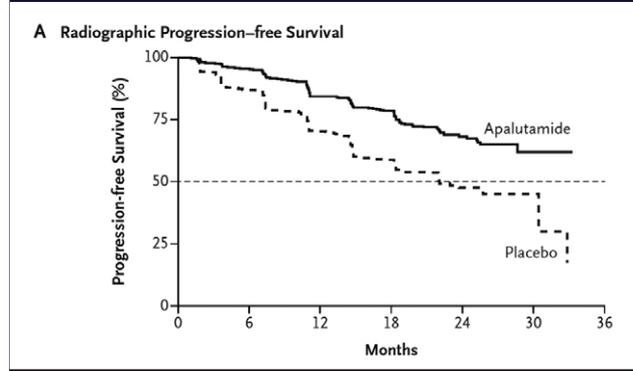
Les patients pouvaient avoir été traités auparavant par docétaxel pour mHSPC (maximum 6 cycles et sans évidence de progression durant le traitement ou avant randomisation) ou par ADT (durant au maximum 6 mois pour un mHSPC ou 3 ans en cas de cancer de la prostate localisé)(1).

Un bénéfice constaté pour plusieurs paramètres

Parmi les patients inclus, 525 ont été traités par apalutamide et 527 ont reçu un placebo. Un traitement de privation androgénique était administré dans les deux groupes. L'âge moyen était de 68 ans. Seize pourcent des sujets avaient subi une prostatectomie ou avaient été traités par radiothérapie au stade localisé du cancer. Onze pourcent avaient reçu du docétaxel. Les pourcentages de patients avec une atteinte à haut volume et à bas volume étaient respectivement de 62,7% et de 37,3% (1).

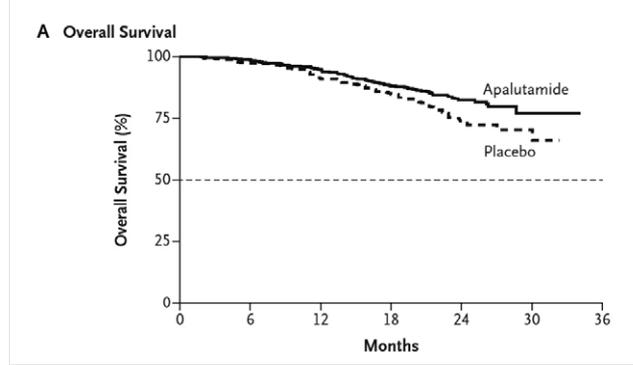
Au moment de la première analyse intermédiaire (suivi médian de 22,7 mois) le pourcentage de patients sans progression radiographique après 24 mois était de 68,2% dans le groupe apalutamide et de 47,5% dans le groupe placebo (*hazard ratio* pour la progression radiographique ou le décès = 0,48; $p < 0,001$)(Figure 1)(1).

Figure 1:
Radiographic progression-free survival.



La survie globale à 24 mois est elle aussi significativement plus élevée dans le groupe apalutamide: 82,4% versus 73,5% que dans le groupe placebo (*hazard ratio* pour le décès = 0,67; $p = 0,005$)(Figure 2)(1).

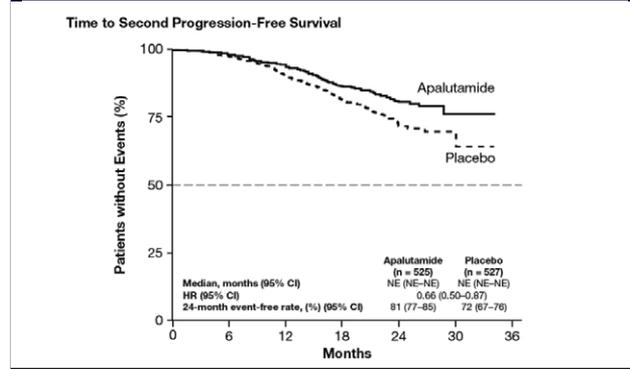
Figure 2:
Overall survival.



La diminution du risque de décès avec l'apalutamide combiné au traitement de privation androgénique est observée indépendamment du volume de la maladie, tandis que le bénéfice en termes de survie sans progression est présent dans tous les sous-groupes, y compris chez les patients traités auparavant par docétaxel(1). TITAN comportait plusieurs critères d'évaluation secondaires. Parmi ceux-ci figurait le délai entre la randomisation et la deuxième progression de la maladie

(Progression Free Survival, PFS 2). La PFS 2 correspond au temps entre la randomisation et la deuxième progression, plus précisément la progression sous le premier traitement suivant (en cas de cancer de la prostate métastatique résistant à la castration) (Figure 3). Le résultat pour ce paramètre était également meilleur pour l'apalutamide + ADT par rapport au placebo + ADT (1).

Figure 3:
Time to second progression-free survival (PFS 2).



Un bénéfice de l'apalutamide a également été observé en termes de délai avant progression biochimique. Les pourcentages de patients avec PSA indétectable sont en effet de 68,4% dans le groupe apalutamide et de 28,7% dans le groupe placebo (1).

Le profil d'effets secondaires

La fréquence des événements indésirables de grade 3 ou 4 était comparable dans le groupe apalutamide (42,2%) et dans le groupe placebo (40,8%). Le taux d'effets indésirables ayant abouti à un arrêt de traitement a été de 8% dans le groupe apalutamide et de 5,3% dans le groupe placebo.

Les effets secondaires correspondaient en général au profil de sécurité connu de l'apalutamide (8). Les effets secondaires les plus fréquents, c'est-à-dire observés dans plus de 15% des cas dans le groupe apalutamide ont consisté en rash, bouffées de chaleur, fatigue, hypertension, lombalgies et arthralgies (1).

L'effet indésirable de grade 3 ou supérieur à 3 le plus fréquent attribué à l'apalutamide était la survenue d'un rash (6,3%), traité par antihistaminiques, corticoïdes topiques, interruption ou réduction de la dose d'apalutamide. La qualité de vie a été préservée dans les deux groupes (1).

En deux mots

L'étude TITAN montre donc que, chez des patients ayant un cancer de la prostate métastatique sensible à la castration, la survie globale et la survie sans progression radiographique sont significativement plus élevées dans le groupe apalutamide/traitement de privation androgénique que dans le groupe placebo/traitement de privation androgénique. L'apalutamide était généralement bien toléré (1).

Références:

1. Chi KN et al. N Engl J Med 2019; 381:13-24
2. Fizazi K et al. N Engl J Med 2017; 377:352-60
3. Sweeney et al. N Engl J Med 2015; 373:737-46
3. EAU guidelines
4. Maia MC et al. J Glob Oncol 2018; 4:1-9
5. Fizazi K et al. Ann Oncol 2015; 26:1660-7
6. Clegg NJ et al. Cancer Res 2012;72:1494-503
7. SmPC apalutamide
8. Smith MR et al. N Engl J Med 2018;378:1408-18

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

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

PRIX EN APPLICATION

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Erleada 60 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'apalutamide. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimé pelliculé légèrement jaunâtre à vert grisâtre, de forme oblongue (16,7 mm de long x 8,7 mm de large), avec l'inscription « AR 60 » imprimée sur une face. **Indications thérapeutiques :** Erleada est indiqué dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration non métastatique (nmCRPC) avec un risque élevé de développer une maladie métastatique. Dans le traitement des hommes adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique hormonosensible (mHSPC) en association avec un traitement par suppression androgénique (ADT). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par apalutamide doit être instauré et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement du cancer de la prostate. **Posologie :** La dose recommandée est de 240 mg (quatre comprimés de 60 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par analogue de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement chez les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre une dose, il doit la prendre dès que possible le jour même, et reprendre le schéma normal le lendemain. Le patient ne doit pas prendre de comprimés supplémentaires pour compenser la dose oubliée. Si une toxicité de grade ≥ 3 ou un effet indésirable intolérable est éprouvé par un patient, plutôt que d'arrêter définitivement le traitement, l'administration doit être suspendue jusqu'à amélioration des symptômes à un grade ≤ 1 ou au grade d'origine, puis doit être reprise à la même dose ou à une dose réduite (180 mg ou 120 mg), si nécessaire. Pour connaître les effets indésirables les plus fréquents, voir rubrique Effets indésirables. **Populations particulières : Sujets âgés :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère car l'apalutamide n'a pas été étudié dans cette population. Si le traitement est initié, les patients doivent être surveillés pour les effets indésirables mentionnés à la rubrique Effets indésirables et la dose réduite comme indiqué à la rubrique Posologie et mode d'administration. **Insuffisance hépatique :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh, respectivement) à l'instauration du traitement. Erleada n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère car aucune donnée n'est disponible dans cette population, et l'apalutamide est principalement éliminé par voie hépatique. **Population pédiatrique :** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'apalutamide dans la population pédiatrique. **Mode d'administration :** Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers et peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être. **Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquents sont : fatigue (26 %), éruption cutanée (26 % tous grades confondus et 6 % de grade 3 ou 4), hypertension (22 %), bouffée de chaleur (18 %), arthralgie (17 %), diarrhée (16 %), chute (13 %) et poids diminué (13 %). Les autres effets indésirables importants incluent fractures (11 %) et hypothyroïdie (8 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés pendant les études cliniques sont classés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies de la manière suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 : Effets indésirables identifiés lors des études cliniques (Classe de systèmes d'organes : Fréquence : Effet indésirable) : Affections endocriniennes : Fréquent :** hypothyroïdie.* **Troubles du métabolisme et de la nutrition : Fréquent :** hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Affections du système nerveux : Fréquent :** dysgueusie. **Peu fréquent :** convulsions. **Affections cardiaques : Fréquent :** cardiopathie ischémique. **Fréquence indéterminée :** Allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires : Très fréquent :** bouffée de chaleur, hypertension. **Affections gastrointestinales : Très fréquent :** diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très fréquent :** éruption cutanée. **Fréquent :** prurit. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif : Très fréquent :** fractures*, arthralgie. **Fréquent :** spasme musculaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Très fréquent :** fatigue. **Investigations Très fréquent :** perte de poids. **Lésions, intoxications et complications d'interventions : Très fréquent :** chutes. * Inclut hypothyroïdie, augmentation de la thyroïdostimuline sanguine, diminution de la thyroxine, thyroïdite auto-immune, diminution de la thyroxine libre, diminution de la triiodothyronine. # Inclut morsure de langue ** Voir « Éruption cutanée » à la rubrique « Description d'une sélection d'effets indésirables ». * Inclut fracture des côtes, fracture vertébrale lombaire, fracture rachidienne par compression, fracture rachidienne, fracture du pied, fracture de la hanche, fracture de l'humérus, fracture vertébrale thoracique, fracture du membre supérieur, fracture du sacrum, fracture de la main, fracture du pubis, fracture acétabulaire, fracture de la cheville, fracture par compression, fracture du cartilage costal, fracture des os du visage, fracture du membre inférieur, fracture ostéoporotique, fracture du poignet, fracture avulsion, fracture du péroné, fracture du coccyx, fracture du bassin, fracture du radius, fracture du sternum, fracture de fatigue, fracture de stress, fracture traumatique, fracture des vertèbres cervicales, fracture du col du fémur, fracture du tibia. Voir ci-dessous. **Fréquent :** éruption cutanée. **Fréquence indéterminée :** éruption cutanée. **Fréquence indéterminée :** éruption cutanée associée à l'apalutamide était le plus souvent décrite comme maculaire ou maculopapuleuse. L'éruption cutanée inclut : éruption, éruption maculopapuleuse, éruption généralisée, urticaire, éruption prurigineuse, éruption maculaire, conjonctivite, érythème polymorphe, éruption papuleuse, desquamation cutanée, éruption génitale, éruption érythémateuse, stomatite, éruption d'origine médicamenteuse, ulcération buccale, éruption pustuleuse, cloque, papule, pemphigoïde bulleuse, érosion cutanée, dermatite et éruption vésiculaire. Des effets indésirables d'éruption cutanée ont été rapportés chez 26 % des patients traités par apalutamide. Des éruptions cutanées de grade 3 (définies comme couvrant une surface corporelle [SC] > 30 %) ont été rapportées chez 6 % des patients traités par apalutamide. Le nombre de jours médian avant l'apparition de l'éruption cutanée était de 83 jours. Chez soixantedix-huit pourcent des patients, l'éruption s'est résolue dans un délai médian de 78 jours. Les médicaments utilisés ont inclus les corticoïdes topiques, les antihistaminiques oraux et 19 % des patients ont reçu des corticoïdes systémiques. Parmi les patients ayant présenté une éruption cutanée, le traitement a été interrompu chez 28 % d'entre eux et la dose réduite chez 14 % d'entre eux. L'éruption cutanée est réapparue chez 59 % des patients ayant eu une interruption de traitement. Le traitement par apalutamide a été arrêté chez 7 % des patients ayant présenté une éruption cutanée. **Chutes et fractures :** Dans l'étude ARN-509-003, des fractures ont été rapportées chez 11,7 % des patients traités par apalutamide et 6,5 % des patients traités par placebo. La moitié des patients a subi une chute dans les 7 jours précédant l'événement de fracture dans les deux groupes de traitement. Des chutes ont été rapportées chez 15,6 % des patients traités par apalutamide versus 9,0 % des patients recevant le placebo. **Cardiopathie ischémique :** Dans une étude randomisée chez des patients atteints de nmCRPC (SPARTAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 3 % des patients ayant reçu le placebo. Dans une étude randomisée chez des patients atteints de mHSPC (TITAN), une cardiopathie ischémique est survenue chez 4 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients ayant reçu le placebo. Au cours des études SPARTAN et TITAN, 6 patients traités par apalutamide (0,5%) et 2 patients ayant reçu le placebo (0,2%) sont décédés d'une cardiopathie ischémique. **Hypothyroïdie :** Une hypothyroïdie a été rapportée chez 8 % des patients traités par apalutamide et 2 % des patients sous placebo, selon les évaluations de la thyroïdostimuline (TSH) tous les 4 mois. Aucun événement indésirable de grade 3 ou 4 n'a été observé. Une hypothyroïdie s'est produite chez 30 % des patients recevant déjà une hormonothérapie thyroïdienne de substitution dans le bras apalutamide et chez 3 % des patients dans le bras placebo. Chez les patients ne recevant pas d'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, une hypothyroïdie s'est produite chez 7 % des patients traités par apalutamide et chez 2 % des patients recevant le placebo. L'hormonothérapie thyroïdienne de substitution, lorsqu'elle est cliniquement indiquée, doit être instaurée ou ajustée à la dose. **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 (www.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@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-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/1/18/1342/001, EU/1/18/1342/002, EU/1/18/1342/003 **MODE DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription

#YouCareWeCare Luxembourg

Une belle action dont il faut parler

Les gestes de solidarité envers les soignants se sont multipliés à travers le monde. De nombreuses initiatives pour remercier les soignants sont merveilleuses et nous touchent tous en plein cœur. Le Covid-19 qui nous a tous impactés directement ou indirectement a eu des incidences sur nous, sur nos vies que nous le voulions ou pas. Les initiatives qui sont nées à partir de cela sont à saluer car nous ne remercierons jamais assez toutes ces personnes du corps médical (ou qui travaillent en lien avec le personnel médical).

Anne Marcq-Reginster et Sandrine Stauner-Facques



Anne Marcq-Reginster

Que peut-on envisager pour remercier tout le corps soignant ? Nous devons limiter cette action au personnel soignant qui a fait face en 1^{ère} ligne au Covid-19.

Il s'agit donc de tous ceux qui ont travaillé dans les unités de soins intensifs et de réanimation: médecins, infirmier(e)s sans oublier le personnel qui gère le nettoyage et la désinfection. Cela représente déjà plusieurs centaines de personnes au Luxembourg.

La genèse de cette action

En avril 2020, au cœur de l'épidémie Covid-19, un noyau de personnes, Alain, Carine, Ariane, Pierre et Cannelle se sont rencontrés au détour de ces coïncidences heureuses que provoquent les crises.

Confinés chez eux, impuissants face à la crise et sensibilisés au sort de tous ceux qui se donnent sans compter pour sauver des vies, ils ont eu

envie de les soutenir et de les remercier du fond du cœur. Ils ont créé l'action **#YouCareWeCare** - Belgium. L'idée a ensuite atterri sur les réseaux sociaux et touché en plein cœur une poignée de personnes aux horizons différents et aux compétences variées. Le projet **#YouCareWeCare** était né, porté par l'enthousiasme des 5 complices, s'imposant comme une évidence.

Qu'est-ce que #YouCareWeCare Luxembourg ?

Fin avril, Anne, Belge résidente au Luxembourg rejoint **#YouCareWeCare** - Belgium avec très vite l'envie de répliquer cette belle initiative au Grand-Duché de Luxembourg.

L'effet boule de neige aidant, Ir-delle et Eric l'ont rejointe en même temps que Régis développait à son tour **#YouCareWeCare** - France. Le principe est simple !

Le principe de #YouCareWeCare

Mettre à disposition du personnel soignant, GRATUITEMENT, une ou plusieurs semaines dans une maison de campagne, un appartement à la Mer du Nord, un gîte dans les Ardennes, une résidence secondaire, un chalet, une chambre d'hôtel, une chambre d'hôtes, un bateau, ou même son propre logement... pour qu'ils puissent se ressourcer, avec leur famille/partenaire/collègues, une fois la crise passée.

Les vacances offertes peuvent se faire en 2020 ou 2021, partout là où nos donateurs nous offrent un bien. Pendant ou en dehors des vacances scolaires. Au choix.

Pas d'échange d'argent. Pas de demande de dons. Juste un peu de temps et de bonne volonté !



père que ce projet connaîtra un épisode heureux et que la contagion sera positive cette fois.

Grâce à la générosité de tous, les généreux prêteurs de biens et les ambassadeurs de la cause, #YouCareWeCare Luxembourg pourra peut-être proposer des centaines, voire des milliers de semaines de vacances à tous les héros en blouses blanches en premières lignes face au Covid-19. Un click, un partage, des offres de biens et c'est parti pour la contagion positive!

Les consignes pour les bonnes volontés

- Un ambassadeur kit est disponible, sur notre page Facebook #YouCareWeCare – Luxembourg ou sur simple demande par mail à youcarewecarelux@gmail.com
- Toutes les offres de biens peuvent être introduites via le site internet www.youcarewecare-lux.net ■

Vous n'avez pas de logement à proposer mais vous voulez aider ?

Pas de problème ! Devenez « ambassadeur » et relayez l'information le plus largement possible. Par toutes les voies possibles: les réseaux sociaux, les amis, les mails, les influenceurs afin que l'on puisse rassembler le plus de semaines de vacances possible. Idéalement, nous avons l'espoir d'en recueillir 500 pour remercier tous les soignants concernés au Luxembourg.

Vous êtes propriétaire d'un bien ?

Super ! Un élan de cœur et une offre de biens par le biais du formulaire sur notre site www.youcarewecare-lux.net et le tour est joué ! Dès que nous aurons assez de semaines de vacances



à proposer, nous prendrons contact avec les RH de chaque hôpital luxembourgeois et les semaines seront distribuées équitablement aux hôpitaux désignés par nos soins, en présence d'un huissier bénévole. L'équipe es-

Contacts

- Anne Marcq-Reginster: +352 661 52 27 00
- Irdelle Lagnide: +352 661 73 73 71
- Sandrine Stauner-Facques, Chargée de communication: +352 661 82 27 11
- Site web: www.youcarewecare-lux.net
- Email: youcarewecarelux@gmail.com
- Facebook: #YouCareWeCare – Luxembourg

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



NOUVEAU!

pour vos patients asthmatiques sévères*

DUPIXENT®

(dupilumab) Injection

UNE NOUVELLE DIRECTION



Dupixent® est un anticorps monoclonal 100% humain qui inhibe les voies de signalisation des IL-4 et IL-13¹

INDICATIONS*

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

DOSAGE DANS L'ASTHME

- **200mg** : asthme sévère ; une dose initiale de 400 mg, suivie d'une dose de 200 mg toutes les 2 semaines
- **300mg** : autres situations ; 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, suivie d'une dose de 300 mg toutes les 2 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. SmPC Dupixent®, last version

SANOFI GENZYME 

SANOFI ET REGENERON COLLABORENT DANS LE PROGRAMME DE DÉVELOPPEMENT ET LA COMMERCIALISATION DE DUPIXENT®

▼ 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 de nouvelles 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 légère 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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. Les profils 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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	Érythème au site d'injection Cédème 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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 Cédème 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. Eczéma herpéticum Des cas d'eczéma herpéticum 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 herpéticum 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: adversereactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 EU 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 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - 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

Lutte contre le COVID-19 par Research Luxembourg

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) participe à plusieurs projets de recherche sur le COVID-19, dans le cadre des études lancées sous l'égide de la Taskforce «Research Luxembourg». Research Luxembourg est une initiative conjointe des principaux acteurs de la recherche publique luxembourgeoise, notamment le Luxembourg Institute of Health (LIH), le Luxembourg Institute of Socio-Economic Research (LISER), le Luxembourg Institute of Science and Technology (LIST), le Laboratoire National de Santé (LNS), Luxinnovation, l'Université du Luxembourg et le Fonds National de la Recherche (FNR), sous la coordination du Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche.



COVID-19 est une maladie infectieuse causée par le nouveau coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SRAS-CoV-2) et caractérisée par des symptômes pseudo-grippaux tels que toux, fièvre et, dans les cas plus graves, insuffisance respiratoire. Il n'existe actuellement aucun traitement spécifique pour COVID-19. L'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) a déclaré le 11 mars que le COVID-19 était une pandémie. Entre temps, 5 204 508

personnes ont été infectées dans le monde, et 337 687 décès sont liés au COVID-19, en date du 25 mai 2020. Le 25 mai 2020, le ministère luxembourgeois de la Santé a signalé plus de 3 992 cas confirmés et 110 décès.

Ainsi au début de 2020, il n'y avait aucun traitement approuvé pour le COVID-19 et, l'OMS a identifié dès janvier 2020 le remdesivir et le lopinavir/ritonavir comme candidats

d'intérêt à tester dans le cadre d'essais cliniques. D'autres considérations fondées sur les nouvelles données de la littérature ont conduit à envisager d'autres médicaments comme l'hydroxychloroquine et le favipiravir à tester. Bien qu'un groupe d'experts ait indiqué que remdesivir, hydroxychloroquine, lopinavir/ritonavir et lopinavir/ritonavir plus interféron β -1 a plus remdesivir devraient être évalués, il convient également de signaler que

d'autres médicaments qui nécessitent également une évaluation pourraient bientôt voir le jour.

L'essai clinique «DISCOVERY»

Ainsi le Luxembourg a été en mesure de participer à un premier essai clinique européen, DISCOVERY, mis en place au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et plus particulièrement dans son Service National des Maladies Infectieuses (SNMI) et son service de Soins intensifs, impliquant également les Hôpitaux Robert Schuman (HRS), en collaboration avec le Centre d'Investigation et d'épidémiologie Clinique (CIEC) du LIH.

Cette étude est coordonnée par l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm) en France. Alors qu'aujourd'hui aucun traitement n'a fait la preuve de son efficacité, cette étude évalue plusieurs traitements qui sont proposés car ils ont montré une action contre les virus dans d'autres situations. Quatre médicaments seuls ou en association seront donc comparés :

- Le Remdesivir, un médicament expérimental antiviral à large spectre. Son efficacité a été démontrée in vitro contre les Coronavirus et contre le SARS-CoV-2. Il agit directement sur le virus pour empêcher sa multiplication. C'est un traitement déjà utilisé dans d'autres maladies virales et ses potentiels effets secondaires sont donc connus et apparaissent modérés ou faibles.
- Le Lopinavir/Ritonavir (Kaletra®), un médicament antirétroviral qui appartient à la catégorie des inhibiteurs de la protéase, empêche la reproduction du virus en bloquant cette enzyme. Cette thérapie, qui est largement utilisée dans le traitement du virus de l'immunodéficience humaine (VIH), a éga-

lement montré une activité sur les Coronavirus in vitro et semble être efficace chez des patients atteints de SARS. L'association Lopinavir/Ritonavir a déjà été utilisée chez des patients atteints de COVID-19 notamment en Chine et à Singapour. Le Lopinavir/Ritonavir est utilisé depuis plus de 15 ans et a été administré à plusieurs centaines de milliers de patients. Par conséquent ses effets secondaires sont largement connus et apparaissent faibles.

- L'interféron β 1a, une substance dite immunomodulatrice qui renforce les réactions immunitaires antivirales naturelles et particulièrement en cas d'atteinte respiratoire. L'interféron bêta a prouvé une activité contre les Coronavirus in vitro et dans des modèles animaux. Chez des patients atteints de SARS, l'interféron a été testé et a montré une amélioration clinique. L'interféron bêta est actuellement testé en association avec le Lopinavir/Ritonavir dans un essai clinique chez les patients atteints de MERS-CoV.
- L'hydroxychloroquine, une substance ayant une action anti-inflammatoire et antalgique, actuellement largement utilisée dans le traitement du paludisme mais aussi de la polyarthrite rhumatoïde, avec des effets secondaires qui apparaissent faibles. Une récente étude a fourni des résultats préliminaires qui semblent montrer une diminution de la durée de l'excrétion virale chez des patients infectés par le SRAS-CoV-2.

DISCOVERY vise à inclure un total de 3 200 patients atteints de formes modérées à sévères de la maladie, originaires de plusieurs pays européens. La force de l'essai réside dans sa nature proactive et adaptative, qui permettra d'affiner les thérapies testées en temps réel, en excluant celles

qui s'avèrent inefficaces et en les remplaçant par de nouveaux médicaments en cours de développement dans le cadre de projets de recherche en cours. Cela permettra d'identifier rapidement les traitements les plus efficaces et d'intervenir sur les patients atteints de COVID-19. Ainsi, suite à des publications très récentes d'études non randomisées observationnelles sur l'efficacité et la tolérance de l'hydroxychloroquine pour les patients COVID-19 hospitalisés, l'allocation des patients dans le bras hydroxychloroquine a été suspendue, à effet immédiat, le 24 mai 2020. En conséquence, l'essai DISCOVERY continue en France et dans d'autres pays européens avec suspension du bras hydroxychloroquine.

L'étude complètera également les données qui seront générées dans le cadre de «Solidarity», un essai clinique international sous les auspices de l'OMS. «DISCOVERY», coordonné par l'Inserm, est un essai européen soutenu financièrement à travers les projets européens «COMBACTE», «PREPARE» et «RECOVER».

L'étude de stratification «Predi-COVID»

Le projet «Predi-COVID», dirigé par le directeur du Département de Santé de la Population (DoPH) du LIH, le Prof. Laetitia Huiart, a pour but d'approfondir les connaissances sur la propagation et la sévérité du virus et d'un autre côté de mieux comprendre la virulence du virus. Il vise à répondre à des questions comme par exemple pourquoi des personnes sont plus touchées que d'autres et quelles sont les raisons pour lesquelles certaines personnes infectées ressentent peu ou pas du tout de symptômes.

L'étude veut ainsi identifier les facteurs associés à la gravité de la maladie COVID-19. Les patients COVID-19 avec des symptômes graves de la maladie



seront comparés aux patients avec une maladie plus légère et avec une prise en charge à domicile. L'étude inclura également des membres du ménage des participants atteints de COVID-19 pour étudier la transmission du virus dans cette population à risque élevé.

Dans l'ensemble, ce projet unique, coordonné par Guy Fagherazzi (Research Leader en Epidémiologie digitale et e-Health, DoPH), et Aurélie Fischer (Coordinatrice Recherche Clinique, CIEC) fournira des résultats importants et améliorera la compréhension et la gestion de cette pandémie.

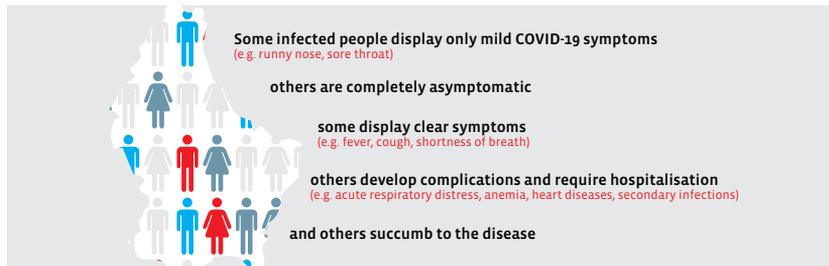
L'étude permettra d'identifier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et sociodémographiques, ainsi que des biomarqueurs spécifiques du virus du SRAS-CoV-2 et du patient, qui peut aider à prédire l'évolution de la maladie chez un individu en fonction notamment de son profil immunitaire. De tels prédicteurs sont importants pour personnaliser les soins en prédisant le plus tôt possible le risque de maladie grave; ils sont également essentiels pour appuyer les stratégies futures possibles de déconfinement.

En ce qui concerne les marqueurs biologiques, l'un des facteurs qui seront évalués dans cette étude est de savoir si la présence d'autres infections microbiennes concomitantes – appelées co-infections – pourrait servir d'indicateur de la gravité du COVID-19 dans la population luxembourgeoise. En améliorant la compréhension de l'hétérogénéité observée dans la gravité de la maladie, l'étude permettra une évaluation pronostique précise des personnes atteintes de COVID-19. Cela fournira aux décideurs un outil inestimable pour orienter efficacement les mesures de santé publique en réponse à la pandémie. Cela pourrait inclure des politiques d'isolement ciblées pour les personnes les plus vulnérables.



Predicting the severity of Covid-19 infection – the “Predi-COVID” study

SARS-CoV-2 positive individuals – different symptom severity and disease outcomes possible

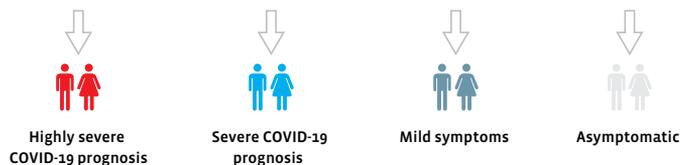


But what explains these diverse prognoses?

“Predi-COVID” will recruit a cohort of SARS-CoV-2 positive individuals to identify the clinical, epidemiological and socio-demographic factors, as well as specific markers from the SARS CoV-2 virus and the patient, which can help predict the severity and evolution of the disease



Participants will be classified according to the severity of their symptoms and outcomes



Enrolled participants will be followed at different time intervals for up to 12 months, using several remote monitoring digital tools. The “CoLive Covid” smartphone app will detect “vocal biomarkers” in the voice, which indicate respiratory syndromes, fatigue, anxiety or COVID-19 related emotions.

“Predi-COVID” will allow the accurate evaluation of COVID-19 prognosis, supporting effective public health measures.

www.researchluxembourg.lu/

L'étude est cofinancée par le Fonds National de la Recherche (FNR) et par la Fondation André Losch.

Predi-COVID, comme étude cha-peau, incorporera d'autres projets de recherche permettant également aux chercheurs d'avoir accès à des données et des échantillons collectés dans le cadre de ce projet, afin de développer d'autres études permettant

d'approfondir les connaissances sur ce virus.

Ces études sont par exemple le projet «HorCovS» de l'équipe de Brice Ap-penzeller de l'Unité de Recherche en Biomonitoring Humain du Département de Santé de la Population du LIH, ainsi que le projet «miRCOVID» de l'Unité de Recherche sur les Maladies Cardiovas-culaires dirigée par le Dr Yvan Devaux.

Le projet «HorCovS»

Ce projet veut étudier le statut hormonal comme indicateur de sévérité de l'infection chez les patients COVID-19. Plusieurs études ont en effet rapporté que la modification du niveau d'hormones/gluco-corticoïdes peut diminuer l'immunité antivirale.

Par exemple, des études antérieures ont montré que la prédisposition à l'infection par le virus de la grippe H1N1 a été accrue par la progestérone et les œstrogènes, ce qui a fait augmenter le risque d'hospitalisation et le syndrome de détresse respiratoire aiguë sévère (SDRA) chez les femmes enceintes. Toujours en ce qui concerne l'infection à H1N1, l'utilisation précoce de gluco-corticoïdes était un facteur de risque de maladie critique et de décès.

En plus des différences entre les sexes, de nombreuses affections sont susceptibles d'entraîner des modifications du statut hormonal.

Par exemple, des troubles génétiques tels que la dystrophie myotonique ont été associés à des hormones thyroïdiennes légèrement plus basses (FT3 et FT4) et au doublement de l'hormone adrénocorticotrope et du cortisol. En parallèle, des altérations hormonales associées à des paramètres non génétiques et souvent non diagnostiqués ont également été signalées.

Le statut hormonal semble donc pouvoir être considéré comme un prédicteur potentiel de la gravité de l'infection par le COVID-19. Pour confirmer cette hypothèse, une évaluation de l'état hormonal pourrait être effectuée sur différents groupes de patients atteints de COVID-19 et infectés avec une gravité faible contre élevée. Bien que les concentrations d'hormones/gluco-corticoïdes soient généralement mesurées dans le sang, le groupe de recherche du Biomonitoring humain

a récemment mis au point une méthode pour leur détermination dans les cheveux. Contrairement au sang, l'analyse capillaire n'est pas affectée par les fluctuations à court terme/quotidiennes (p. ex., cycle circadien) et pourrait fournir des informations rétrospectives représentatives de l'état du patient avant l'infection, évitant ainsi le biais possible dû à la maladie elle-même.

Si le rôle de l'état hormonal évalué par l'analyse capillaire est confirmé comme un prédicteur de la gravité de l'infection COVID 19, il pourrait être directement appliqué aux patients nouvellement infectés et fournir des informations essentielles sur le patient, permettant d'anticiper des mesures adaptées avant la survenue des complications graves.

Le projet «HorCovS» est co-financé par le FNR à travers le nouveau programme de financement «COVID-19 Fast Track Call».

L'Unité de Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires, dirigée par le Dr Yvan Devaux, du Département de Santé de la Population du LIH a quant à elle émis l'hypothèse que la mesure de marqueurs sanguins pourrait améliorer la prise en charge des patients infectés par le SRAS-CoV-2.

Le projet «miRCOVID»

A cet effet, l'étude «miRCOVID» basée sur la cohorte de patients Pre-di-COVID a vu le jour et aura pour objectif d'identifier des marqueurs de type ARN (acide ribonucléique). Ces marqueurs permettront d'identifier, à un stade précoce de l'infection, les malades qui développeront des complications importantes et qui nécessiteront une prise en charge médicale rapprochée. L'identification de ces patients à risque permettra, en cas de nouvelle épidémie, de laisser rentrer chez eux les patients qui ne présente-

ront probablement pas de complications sévères, sous contrôle médical à domicile bien évidemment.

Les patients susceptibles de développer des complications seront hospitalisés et subiront un traitement visant à limiter non seulement les effets respiratoires primaires de l'infection mais également les effets secondaires tels que les problèmes cardiovasculaires.

En effet, alors que la majorité des patients atteints de COVID-19 présentent des symptômes respiratoires aigus pouvant être mortels, il est estimé qu'un quart des patients COVID-19 peuvent également présenter des symptômes cardiovasculaires, qui pourraient aussi être responsables de décès prématurés. Vu leur classe d'âge, le vieillissement étant associé à une augmentation des risques de développer une pathologie du cœur et des vaisseaux tels que l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque, une grande partie des patients atteints de COVID-19 présente d'importantes comorbidités liées aux maladies cardiovasculaires.

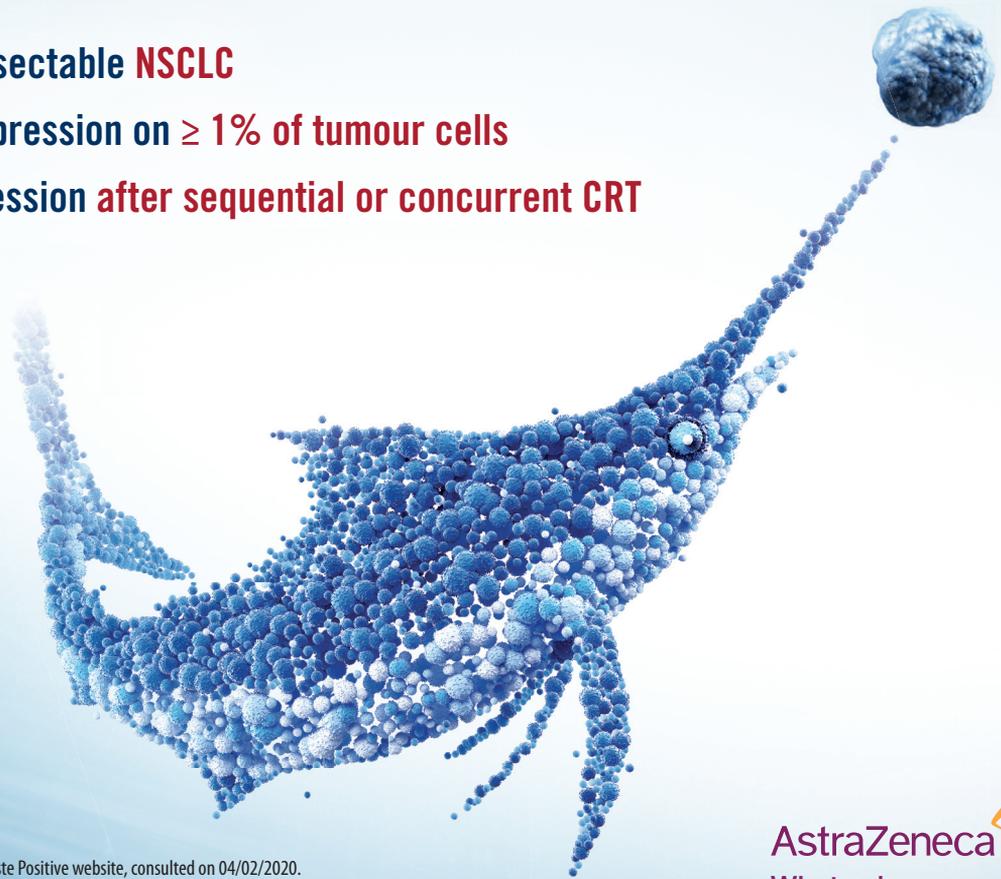
«miRCOVID», initié au niveau national et financé par le Fonds National de la Recherche, constitue la première étape vers un autre projet de recherche international à grande échelle. L'Unité de Recherche sur les Maladies Cardiovasculaires préside le réseau Européen EU-CardioRNA (www.cardiorna.eu) qui rassemble plus de 180 chercheurs et médecins issus de 36 pays. Ces chercheurs et médecins préparent actuellement ce projet international qui a pour but de contribuer à la découverte de nouveaux outils permettant de pouvoir faire face plus efficacement à d'éventuelles situations similaires à la crise COVID-19 actuelle. ■

Référence:

1. <https://presse.inserm.fr/en/launch-of-a-european-clinical-trial-against-covid-19/38737/>

The ONLY REIMBURSED immunotherapy¹ for

- Stage III unresectable NSCLC
- with PD-L1 expression on $\geq 1\%$ of tumour cells
- without progression after sequential or concurrent CRT



AstraZeneca 
What science can do

1. SmPC Imfinzi, latest version. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 04/02/2020.
CRT: chemoradiation. NSCLC: non-small cell lung cancer. PD-L1: Programmed Death Ligand 1.

NS ID XL-1139-Revision date 02/2020-LB Local code 194

INFORMATIONS ESSENTIELLES ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'environ 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 $\geq 1\%$ des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. **Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé** Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test valide (voir rubrique "Propriétés pharmacodynamiques" du RCP). **Posologie** La dose recommandée d'IMFINZI est de 10 mg/kg administrée sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée de 60 minutes toutes les 2 semaines, jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 mois. Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 1 (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). **Tableau 1. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement**

Effets indésirables	Intensité	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN	Interrompre définitivement	
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN ALAT ou ASAT concomitante > 3 x LSN et bilirubine totale > 2 x LSN sans autre cause		
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	

Le Luxembourg a été exemplaire

Peut-on espérer que les hommes tirent les bonnes leçons de la pandémie que nous avons vécue et qui n'est pas terminée ? Quels sont les bénéfices que nous pourrions en tirer afin de devenir de bons élèves, de bons citoyens à tous niveaux ? Nous avons vu naître la solidarité, l'empathie, la générosité mais ces belles actions vont-elles perdurer dans le temps ou sont-elles de l'ordre du provisoire ? L'avenir nous le dira...

Sandrine Stauner-Facques

Nous nous sommes entretenus avec des femmes et hommes de divers horizons, de diverses professions pour recueillir leur ressenti sur ce qu'ils ont éprouvé et comment ils ont vécu avec le Covid-19.

Pourquoi ? Tout simplement pour pouvoir nous écouter les uns les autres car cela est important. Mais aussi pour échanger nos points de vue et impressions simplement pour le plaisir d'en discuter car cela fait du bien et que cela peut être un bon exutoire. Car converser est important et nous en avons tous eu besoin durant cette période compliquée qui va engendrer des conséquences sociales, économiques et psychologiques.

L'occasion pour nous, de partager avec vous des tranches de vie, des moments difficiles avec des aveux authentiques.

INFIRMIERE

Daniela Collas (CHL)

Age: 44 ans

Enfant: 1

Profession: Soignant Directeur soignant du Pôle Patients critiques
Diplômes: Infirmière anesthésiste + Master Santé Publique - Section Gestion de soins intensifs et urgences + DU en simulation en santé.

Daniela est une femme de terrain qui n'a pas l'habitude de se mettre en avant loin de là. Mais nous avons eu envie de la mettre en lumière et de la dévoiler un peu car elle a fait partie des éléments moteurs du CHL lors de



©Paul Fogueune

cette crise sans précédent. C'est une femme complètement passionnée par son métier. Elle s'est énormément impliquée et investie depuis le début du Covid: elle a pu gérer une situation aigüe, critique qui impliquait de trouver rapidement des solutions.

Ce fut pour elle, pour son binôme et leurs équipes une gestion journalière et permanente avec la nécessité de se réorganiser tout le temps.

«La gestion de la crise a été exemplaire, la population luxembourgeoise a été très respectueuse.»

Nous avons indiqué ses diplômes car tout ce qu'elle a appris lors de ses études lui a énormément servi lors de cette crise sanitaire. Les cours de «gestion catastrophes», «simulations catastrophes» lui ont été très utiles.

Une bonne organisation

Daniela nous disait qu'elle a vécu la pandémie de façon plutôt sereine car elle était bien préparée de par les formations au CHL et de par ses études.

En effet, au CHL le personnel est formé aux simulations d'habillage et de déshabillage dans le cadre de l'Ebola et cela a permis au personnel de ne pas être stressé avec cela. De plus, le fait de voir tellement de reportages dans les médias leur a permis de bien se préparer à ce qui allait inévitablement arriver.

«Ces images à la TV, dans les journaux, sur Facebook nous ont poussé à nous attendre au pire ! Il faut dire qu'au CHL j'ai vécu une grande collaboration au niveau de la direction des soins, avec mon binôme médico-soignant qui est le Médecin Directeur du Pôle Patient Critiques (Dr Bernd Schmitz). Au CHL, les Directeurs de Pôles fonctionnent en binômes et nous avons 8 Pôles. C'est avec lui que nous avons mis en place le Field Hospital. Il y a eu beaucoup de réorganisation pour nous adapter, nous avons délégué beaucoup de choses évidemment car nous avons reconstruit une autre salle réanimation avec 12 lits à côté de la 1^{ère}, un autre middle care et nous avons transformé la salle d'opération et de réveil au cas où...»

Le Field Hospital

«La création du Field Hospital a été décidée en un après-midi. Ce fut une collaboration avec le Haut-Commissariat à la protection nationale, l'Armée luxembourgeoise et l'Administration des bâtiments publics. Tout a toujours été décidé en petits comités avec des représentants de ces 3 entités.»

Daniela nous confiait que la collaboration a été très agréable et très positive car les décisions étaient prises rapidement. Bernd Schmitz, son binôme Patients critiques a été présent en permanence avec une grande implication également des services techniques, informatiques et logistiques du CHL car pour faire fonctionner le Field Hospital, il a fallu énormément de logistique, de technique à mettre en place. La difficulté a été de trouver le terrain adapté au niveau national pour installer les tentes et visiblement le CHL s'y prêtait bien. Le personnel a dû s'adapter au fur et à mesure pour préparer une zone de triage près de urgences. Quatre tentes ont été installées devant l'ancien bâtiment de l'IBBL et il y avait une autre tente plus distancée pour créer une unité de middle care Covid.

La gestion de la crise au Luxembourg

«La gestion de la crise a été exemplaire, la population luxembourgeoise a été très respectueuse. Le personnel soignant a travaillé dans de bonnes conditions. La communication a été très positive par rapport à nos voisins belges ou français. Le confinement si rapide et toutes les mesures qui ont été prises nous ont, à mon avis bien épargnés. Notre Premier Ministre, Monsieur Bettel, la ministre de la Santé, Paulette Lenert et le ministre de la Défense, Monsieur Bausch se sont déplacés ici: ils ne sont pas venus pour se montrer ! Nous avons bien senti leur réelle implication et cet élan du cœur qui était bien palpable.»



©Dominique Gaul

 **PSYCHIATRE**

Paul Rauchs

Age: 64 ans

Enfants: 2

Profession: Psychiatre

Paul Rauchs a très bien vécu son confinement et dit en riant que cela était une répétition générale pour sa retraite. Il en a profité pour lire, relire et écrire un livre sur le confinement et le déconfinement justement.

Il a constaté, selon les pathologies de ses patients que certains voyaient leurs symptômes s'aggraver (les psychotiques), d'autres se sentaient rassurés (les névrosés) car ils pouvaient transformer leur angoisse en peur, d'autres encore développaient des dépressions et anxiétés réactionnelles. Grand nombre de ses patients ont donc plutôt bien vécu la période.

«Notre pays a accueilli avec une grande discipline toutes les mesures imposées par le Gouvernement avec



«Ce virus nous a fait ralentir le temps. Peut-être qu'il va nous faire prendre conscience qu'il faut arrêter la course à la consommation.»

presque un soulagement. Ces mesures ont été rassurantes. Comme nous n'avons plus de frontières, on nous a remis des vraies frontières, des barrières qui manquaient peut-être à certains.»

Il vaut mieux vivre dans le présent

Le Dr Rauchs nous confirme que dans ce genre de contexte de pandémie, il vaut mieux vivre dans le présent et ne pas se dire que c'était beaucoup mieux avant ou vivre dans une anticipation de l'avenir. Paul nous disait que des gens dorment mal car le confinement nous a pris notre rythme quotidien. Certaines personnes vont sortir indemnes de cette crise et d'autres vont garder en eux une certaine anxiété, une inquiétude et être victimes de symptômes post traumatiques. «Il est indéniable qu'on se retrouve dans une hypocondrie sociale mais ces mesures ont été nécessaires et bien acceptées, au delà de toute espérance.»

Ce qui est triste selon Paul, c'est que l'on ne peut plus avoir une vie sociale normale avec les cinémas, théâtres, concerts et restaurants qui vont devoir suivre des mesures drastiques.

Comme tout le monde le Dr Rauchs a des craintes pour l'avenir à cause de la mondialisation... il pense que nous devons faire face à d'autres virus. «J'ai peur pour la vie sociale, le fait que l'on ne puisse plus avoir de contacts: nous allons coronariser nos contacts sociaux.»

A t-il des espoirs ? «Oui, ce virus nous a fait ralentir le temps. Peut-être qu'il va nous faire prendre conscience qu'il faut arrêter la course à la consommation.»

Pactiser avec l'humour

Nous terminerons avec un extrait d'un écrit de Paul Rauchs intitulé *Virons le virus !* paru dans *D'Letzeburger Land*: «La peur est légitime et nécessaire pour organiser la prévention et, si nécessaire, la fuite. Mais trop de peur tue la peur et la transforme en panique qui est contreproductive, à l'image des maladies autoimmunes qui détruisent leur propre organisme. Jusqu'ici, nos «autorités» n'ont pas trop mal réussi à trouver un semblant d'équilibre entre le devoir d'informer et l'écueil de semer la panique. Pour cela, ils devraient aussi pactiser avec un allié de taille, l'humour. Avez-vous remarqué que dans les réseaux sociaux les images de chiens et de chats ont cédé la place à une pléthore, que dis-je, une logorrhée de messages humoristiques plus ou moins réussis. Suivons tous alors le précepte du *Carnard Enchaîné*: pour s'en sortir, il faut rester enfermé !»

INFIRMIERE

Amélie Knepper (CHL)

Age: 38 ans

Enfant: 1

Profession: Infirmière anesthésiste et en réanimation

Bizarrement, Amélie s'était préparée à vivre un jour une pandémie. Il faut dire qu'au CHL, les équipes sont régulièrement formées sur divers types de virus, comme le virus Ebola par exemple.

Mais il est évident qu'entre la théorie et la pratique, il y a parfois un monde.



L'arrivée du Covid-19 a imposé aux équipes une nouvelle organisation à tous les niveaux: une nouvelle gestion au niveau du personnel, des infrastructures.

Amélie nous confiait «Les cadres ont effectué un travail énorme et avec une rapidité incroyable. Au Luxembourg, le Covid est arrivé plus tard que dans les autres pays européens, ce qui nous a permis de nous y préparer un peu. Du coup tout s'est mis très vite en place chez nous. Mais il est indéniable que les tensions étaient présentes et palpables tout de même, l'hôpital était en effervescence totale car les consignes de sécurité changeaient et évoluaient en permanence et nous devions sans cesse nous adapter.»

Protocole dans les règles de l'art

Selon elle, la communication était parfaite au niveau des consignes à suivre. Elle a travaillé dès le début du confinement jusqu'au dernier jour du confinement dans son service qui

«Nous avons eu la chance d'avoir toutes les protections dont nous avons besoin au quotidien. Gérer cela en plus de la pandémie n'a pas dû être simple dans les autres pays.»

compte 80 professionnels de santé. Elle nous disait que le service réanimation du CHL a ouvert une sous-unité: le service réanimation a en fait été découpé avec un côté, l'unité de confinement, réservée au Covid et l'autre pour les autres patients qui avaient besoin d'être en réanimation mais très vite le service a été entièrement dédié au Covid.

Réactivité immédiate

Le service de réanimation s'est adapté en permanence au fil du temps et des besoins. Les mots qui reviennent dans le discours d'Amélie sont: «*effervescence, intensif (comme les soins). Si une cloison avait besoin d'être cassée pour y mettre une porte, cela était fait dans la journée ! La réactivité était immédiate, c'est impressionnant. Je pense que nous avons beaucoup de chance par rapport aux hôpitaux français par exemple qui ont cruellement manqué de moyens. Nous avons eu la chance d'avoir toutes les protections dont nous avons besoin au quotidien. Gérer cela en plus de la pandémie n'a pas dû être simple dans les autres pays.*»

Grâce à tout ce protocole fait dans les règles de l'art, Amélie ne s'est jamais sentie dans l'insécurité.

Mais en cas d'infection au Covid, Amélie s'était tout de même organisée et avait préparé des soupes et petits plats mis au congélateur au cas où...

Côté physique et émotionnel, elle avoue avoir été un peu sensibilisée mais comme tout le monde finalement. Elle a tenté de passer beaucoup de temps au téléphone avec sa famille, ses amis, ses collègues: sa façon à elle de partager ses émotions. «*Ce virus nous a fait découvrir les autres sous un autre jour et nous a permis de nous découvrir nous même autrement ! Le stress, la fatigue n'ont rien arrangé à cela, c'est humain. Les soignants avaient la fatigue, leur stress personnel et émotionnel à gérer et il est évident que cela n'est pas facile tous les jours.*»

Hotline dédiée au personnel

Concernant la gestion de la communication avec les familles, Amélie nous disait que le CHL dispose déjà en temps habituel d'une cellule relationnelle qui s'occupe des familles et de la mise en relation.

Le personnel soignant s'est donc cantonné à son travail pratique tandis que cette cellule a géré le contact avec les familles et les malades. Notons qu'une hotline dédiée au personnel a été créée lors du Covid pour le personnel qui en avait besoin.

RADIOThÉRAPEUTES

Dr Michel Untereiner (Centre François Baclesse)

Age: Age de la retraite

Titre: Jusqu'au 1^{er} juillet Directeur Général du Centre François Baclesse

Enfants: 3 fils (dont un médecin)

et Pr Guillaume Vogin, (Centre François Baclesse)

Age: 39 ans

Titre: Directeur médical et futur Directeur Général du Centre François Baclesse

Enfants: 2

Comment avez-vous perçu et pris en charge les craintes de certains patients par rapport à certains reports de traitements ?

Au Centre François Baclesse, nous avons dès le début de la pandémie pris la mesure de la situation. Dans la mesure où nos patients ont des maladies graves: leur prise en charge ne saurait être différée. Donc très rapidement, à quelques exceptions près, nous



RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ 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** Trelegy Ellipta 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unitaire - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalateur délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furate de fluticasone, 45 microgrammes de bromure de vildémédium (équivalent à 55 microgrammes de bromure de vildémédium) et 22 microgrammes de furate de vilanterol (sous forme de trifénate). Chaque récipient unitaire contient 100 microgrammes de furate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure de vildémédium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umédidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifénate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non 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 anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voie inhalée exclusivement. **Instructions pour l'utilisation du dispositif** : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) **Préparation de la dose à inhaler** Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le décompte des doses ne se décline pas dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. b) **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrez fermement le couvercle de l'embout buccal. Veillez à ne pas expirer dans la grille de débratation avec votre doigt pendant l'utilisation. Inspirez profondément et régulièrement, puis retenez son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirez l'inhalateur de la bouche. Expirez lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer le couvercle. c) **Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche** Faire glisser le couvercle à son maximum vers le haut jusqu'à couvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaler afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, 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. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Asthme Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). **Aggravation de la BPCO** Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO doivent être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. **Bronchospasme paradoxal** L'administration de furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et, un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umédidinium ou de médicaments sympathomimétiques tels que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Une surveillance accrue est recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique non contrôlée sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'événements effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses au long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. **Troubles visuels** Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choroïdopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Pathologies associées** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyrotoxicose, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec précaution chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Activité anticholinergique** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évoquant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin si de tels symptômes apparaissent. **Pneumonie chez les patients présentant une BPCO** Une augmentation de l'incidence des cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau du risque de survenue de pneumonie varie en fonction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'évoquer un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. La tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de survenue de pneumonie. **Hypokaliémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hypokaliémie significative pouvant avoir des conséquences graves. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et est réversible et ne requiert pas de suppléments. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet cliniquement significatif de ce type de hypokaliémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La présence est recommandée lors de l'association de médicaments pouvant également provoquer une hypokaliémie. **Hyperglycémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hyperglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. A l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. **Excipients** Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques au cours desquelles 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CT1116853, FULF1). La seconde étude comprenait des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes) plus umédidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furate de fluticasone/umédidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CT1116855, IMPACT). Lors de toutes les études, les effets indésirables les plus fréquents ont été rapportés en fonction des études, la fréquence d'effets indésirables a été retenue au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateur : 46 % de la valeur théorique, écart-type 13 %) (étude CT1116853), l'incidence des pneumonies était de 8 % (317 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151) ; 7 % (292 patients) pour l'association furate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (97 sujets) pour l'association umédidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (3,5 cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (1,7 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umédidinium/vilanterol. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@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) 383 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 383 65 61 33, E-mail : crpv@chu-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.tel.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** GlaxoSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Clonestown Business Campus, Dublin 24, Irlande **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 11/2019 (v04) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **REFERENCES** : 1. Trelegy Ellipta S.M.C. **ABBREVIATIONS** : BPCO : bronchopneumopathie chronique obstructive, ICS : corticostéroïde inhalé, LABA : bêta-2 agoniste de longue durée d'action, LAMA : anticholinergique de longue durée d'action.

	Prix public (TVA incluse)
1 x 30 doses	60,01 €
3 x 30doses	157,20 €



TRELEGY ELLIPTA

Pour vos patients BPCO sous ICS/LABA ou LABA/LAMA qui présentent :

- un risque d'exacerbation
- des signes de dyspnée

Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS et d'un LABA ou d'un LABA et d'un LAMA. Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%)

«Très rapidement, à quelques exceptions près, nous avons continué les radiothérapies qui avaient débuté.»

avons continué les radiothérapies qui avaient débuté. On ne peut jamais interrompre une radiothérapie en cours sinon cela ne fonctionne plus.

Pour certains patients par contre, il était possible de différer la radiothérapie (sans perte de chance). Cela a engendré l'instauration d'un traitement bloqueur d'hormones par exemple pour les cancers du sein ou de la prostate, si le pronostic du patient était bon.

D'emblée, nous avons communiqué avec nos médecins-adresseurs cette possibilité de retarder la radiothérapie. Mais nous insistons sur le fait que nos patients n'ont jamais été perdus de vue et ont été suivis par les médecins et les secrétaires afin d'être reconvoqués en situation épidémiologique plus calme. Ils avaient non seulement une information orale mais également écrite afin de les sensibiliser à l'importance de finir leur radiothérapie.

Nous avons conscience du fait qu'il était nécessaire de protéger au maximum ces patients vulnérables. C'est pourquoi nous avons mis en place des filières afin que les patients Covid+ et Covid- ne se croisent pas. Et fort heureusement, nous n'avons pas eu à déplorer de circulation de patients Covid infectés durant cette crise.

La pandémie a-t-elle modifié votre façon de travailler ?

Pour des patients qui avaient terminé leur radiothérapie depuis plusieurs mois, nous avons mis en place un système de téléconsultation qui s'est avéré très efficace pour dépister éventuellement des symptômes ou pour réaliser un suivi. Bien entendu, nous n'avons pas toute la richesse d'un

examen clinique. Ce fut néanmoins un bon moyen de substitution.

Dans certains cas de figure, nous allons maintenir cette prise en charge par téléconsultation.

Avez-vous un message particulier à adresser aux médecins traitants ? Pour qu'ils fassent eux-mêmes passer un message à leurs patients...

Malgré la crainte que l'on peut avoir face à des épidémies, face à des virus, il ne faut pas que les personnes malades restent chez elle avec un symptôme qui perdure, avec une altération de leur état général ou avec une tumeur qui pousse. IL NE FAUT PAS rester sans consulter ! Il faut continuer à consulter et à prendre soin de soi.

Qu'est-ce qui vous a le plus marqué durant cette pandémie ?

La gestion de la crise qui a été appropriée, très bien gérée au Luxembourg au niveau gouvernemental et au niveau des hôpitaux.

Cela nous a permis une réorganisation de notre activité: cela est assez inédit. Sur le plan philosophique, la crise traversée a pu permettre de simplifier certaines démarches dans la vie quotidienne mais aussi au travail. Cela nous a permis de hiérarchiser notre vie professionnelle.

Quelques précisions du Dr Michel Untereiner

Pendant la crise, nous avons eu une petite chute d'activité liée aux contre-mesures que nous avons mises en

place et à des craintes de certains patients. Mais la situation est en train de s'améliorer de façon rapide.

Parlez-nous des téléconsultations

La téléconsultation est un moyen que nous avons utilisé et que nous allons prolonger pour le suivi post-thérapeutique qui sera complété au Centre Baclesse par un «portail patients» que nous sommes en train de développer et dans lequel il y aura des interactions entre le Centre Baclesse et le patient. Portail qui permettra de compléter toutes les données de suivis post-thérapeutiques. Ceci pourra réduire les venues des patients et les expositions à des risques.

Vous avez bien avancé durant cette pandémie ?

Au niveau national, nous avons mis en place avec l'Institut national du cancer, la Société Luxembourgeoise d'Oncologie et le Registre National du Cancer un sondage concernant les réalisations et pratiques des oncologues en lien avec l'oncologie. Cela est géré par l'intermédiaire du *Luxembourg Institute of Health*.

L'objectif final est de disposer de la vision de la réalité plus ou moins subjective de tous les radiothérapeutes et oncologues médicaux, de ce qu'ils ont fait durant la crise et comment ils l'ont vécue et de corrélés ces données dans l'avenir, après un intervalle de 2 ou 3 ans avec les résultats du Registre National du Cancer. Nous pourrions alors apprécier s'il y a eu une surmortalité, sur-complications, sur-retards, etc...

Cela sera une bonne source d'informations et de statistiques. Il y aura un travail de publication dans ce timing pour comparer la réalité objective et la réalité subjective des oncologues. L'enquête est en cours actuellement.



Le mot de la fin...

Nous insistons sur la qualité de l'organisation au Luxembourg, la sérénité avec laquelle les choses ont été réalisées. Au Centre François Baclesse, nous avons organisé une partie télétravail, une partie réserve sanitaire: nous avons mis en place des méthodes et des moyens qui sont de nature à disposer d'une expérience pour d'autres crises éventuelles à venir.



PERSONNEL TRAINER

David Blondiau

Age: 52 ans

Enfants: 2

Profession: Lifestyle Trainer

David est coach sportif depuis plus de 20 ans. Une petite «légende» dans le monde du Personal Training à Luxembourg et directeur de la Fitness Academy ! Il semble avoir plutôt mal vécu le confinement. En effet, étant ce qu'il appelle un «animal social», il a été difficile pour lui de vivre cette

période de tourmente sans le contact physique avec ses élèves, ses clients et les personnes qu'il encadre. Il a néanmoins tenté d'utiliser les moyens du bord avec le «on line».

Pour lui, un échec. Comment faire sans le regard, la peau, ces «ondes» qu'aucun moyen technique ne peut remplacer ?

La formation de la Fitness Academy s'est poursuivie néanmoins, la plupart des cours théoriques ont été dispensés en ligne. Difficile tout de même de remplacer la pratique «à distance».

«Fort heureusement nous rattrapons le temps perdu et le mois de juin «open» permettra aux élèves d'être au top au niveau dans leur pratique !»

Quoi qu'il en soit, pour David Blondiau, le Personal Training virtuel, c'est une «science-fiction.» «En agissant ainsi, nous dénaturons l'être humain. En ligne il est impossible d'avoir une approche sensible, emphatique et motivationnelle. Il manque le côté humain, le côté ondes, le côté rayonnement que nous avons dans un face à face. La personne peut aussi facilement se blesser et aggraver ses tensions musculaires, articulaires, etc.»

Rendez-vous avec nous-même

Cependant, les cours en ligne ont été vraiment bénéfiques durant le confinement car ils ont permis aux gens de prendre conscience de la nécessité de bouger. «Cette période doit-elle maintenant être considérée comme une parenthèse à refermer ou à ouvrir ? Cela a été une solution de repli mais de bonnes habitudes sont à reprendre très vite. Il faut une proximité avec son coach, un échange, des regards approbateurs ou non.»

Sur le net, nous trouvons pléthores de cours mais il y a de tout et n'importe

On ne s'arrête pas car on vieillit, on vieillit car on s'arrête.

quoi. «Les gens qui se sont mis au sport durant le confinement doivent absolument continuer ! Ils doivent l'intégrer dans leur hygiène de vie à long terme. Nous en avons besoin alors intégrons-la dans notre agenda comme un RDV que l'on prendrait chaque jour avec nous-même ! Cela n'est pas une question d'intensité mais il est primordial d'intégrer une activité sportive d'au moins 30 mn pour son hygiène quotidienne. Cela n'est pas une question de performance physique car selon son âge, chacun le fait selon ses capacités.»

David nous disait: «Au niveau immunitaire, le fait de bouger est fondamental: le sport est un antidépresseur et est opioïde. Le système immunitaire est concentré dans la masse musculaire. Une personne qui se muscle est beaucoup plus résistante au niveau immunitaire. Toute personne qui fait du sport et a le corps musclé sera plus résistante face à une attaque virale ou bactérienne. Le sport est bénéfique pour contrer bon nombre de maladies de civilisation.»

Comme la pandémie n'est pas terminée et que les salles de sport sont encore fermées, David a décidé de mettre 10 cours gratuits en ligne à raison de 2 fois par semaine à compter du 11 mai afin que les gens puissent le découvrir et suivre de vrais cours avec des explications précises et des recommandations afin de ne pas se blesser.

Pour celles et ceux qui ne les ont pas suivis, ils sont en ligne sur www.letz-behealthy.lu rubrique Letz Move. Une bonne occasion de continuer à bouger à la maison avec des exercices simples mais puissants.



OSTÉOPATHE

Sergio Marcucci

Age: 49 ans

Enfants: 2

Profession: Ostéopathe DO, MSc, DHSc

Le Dr Marcucci a suivi sa formation d'ostéopathe au *Sutherland College of Osteopathic Medicine* en Belgique. Il est ostéopathe depuis 17 ans.

En tant que professionnel de santé et Docteur en sciences de santé il a bien vécu le confinement car il connaissait parfaitement les consignes et les attitudes à adopter au quotidien. Par contre, il a constaté que ses patients avaient peur de venir au cabinet car les mesures disaient clairement de rester chez soi et de ne pas en bouger. Cela a eu des conséquences très négatives car de nombreux patients atteints de pathologies musculo-squelettiques (dont l'ostéopathie s'occupe principalement), sont devenue chroniques pour certaines pathologies de l'appareil musculo-squelettique parce que les patients ont dû stopper leurs séances. Les conséquences ont été dramatiques pour certains qui ont vu leurs douleurs se décupler ! Les pauvres ont dû avoir recours à des antidouleurs, anti-inflammatoires, antalgiques avec les conséquences que cela peut engendrer sans régler le problème initial en plus...

Personnes dans la douleur

De ce fait, le Dr Marcucci dit clairement qu'il était d'accord avec les mesures de confinement mais qu'il y avait certains médecins, kinésithérapeutes, ostéopathes qu'il n'aurait pas fallu mettre sur le banc de touche car des personnes dans la douleur ont subi des dommages graves. Selon lui «*Traiter les gens qui avaient le Covid-19 était évidemment une priorité mais il y avait par exemple des patients qui allaient se faire opérer d'une hanche et qui ont dû post-poser leur opération et les conséquences ont été dramatiques pour ces personnes. Certaines étaient au bord du burn out, et d'autres au bord du suicide tellement la douleur était insupportable. Et encore actuellement ces personnes n'ont pas de RDV pour leurs opérations.*»

Sergio Marcucci, également titulaire d'un Doctorat en Health Sciences aux Etats-Unis a suivi des cours de management très intéressants. De ce fait, il est à même de juger que la crise a été gérée comme il se doit.

A présent, le Dr Marcucci a repris son activité d'ostéopathe à temps plein. Il constate que ses patients ont souffert de cette absence de soins et sont encore dans la détresse car les miracles n'existent pas pour soulager rapidement leurs douleurs. Les maux qui n'étaient pas chroniques se sont transformés en problèmes chroniques chez certains et c'est vraiment triste et dommageable pour eux.

Il a constaté que le stress engendré par la peur de s'infecter par le Covid-19 a entraîné des cascades de réactions: «*Sous l'effet du stress, nous sommes moins propices à gérer les problèmes de santé, et de ce fait les douleurs ont tendance à augmenter. Ces dernières s'intensifient à cause du stress. La reprise se fait néanmoins en douceur car il va falloir un moment pour que les gens reprennent l'habi-*

«*Sous l'effet du stress, nous sommes moins propices à gérer les problèmes de santé.*»

tude de reprendre des RDV, de se déplacer à nouveau librement chez leur prestataire de santé.»

Ne pas baisser la garde

Néanmoins, le Dr Marcucci avoue être fier d'être luxembourgeois car il a constaté en tant que citoyen que les gens sont très disciplinés. Mais il sait qu'il ne faut surtout pas baisser la garde tant qu'un remède ne sera pas trouvé car si une deuxième vague arrive, elle sera beaucoup plus forte. «*Il ne faut pas oublier que beaucoup de personnes sont asymptomatiques et donc sont susceptibles de transmettre le virus. Ce qui est formidable c'est que le Luxembourg a pour objectif de tester tout le monde. Mais n'oublions pas les 200 000 frontaliers qui travaillent dans le pays et dont nous avons besoin. Il faudra que tout le monde puisse être traité de manière préventive et durable.*»

Le Dr Marcucci a constaté qu'il faut travailler de façon beaucoup plus synergique au niveau de la santé et il considère qu'il est nécessaire qu'il existe des mesures plus préventives (pour ne pas être devant le fait accompli lors du surgissement d'un problème de santé grave). L'idée serait d'imaginer des cours de base, de prévention très basique aux étudiants même jeunes afin de les initier à adopter les bons gestes, les bons réflexes à suivre en cas de pandémie.

Ce médecin nous confiait qu'il était heureux de l'ouverture prochaine du Bachelor en médecine à Luxembourg. De ce fait, il espère que la recherche pourra se développer dans le pays afin d'améliorer de nombreux traitements. ■

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}



Dupixent[®] est un anticorps monoclonal 100% humain qui
inhibe 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[®]

▼ 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 de nouvelles 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 légère 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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. Les profils 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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	Érythème au site d'injection Cédème 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 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 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**

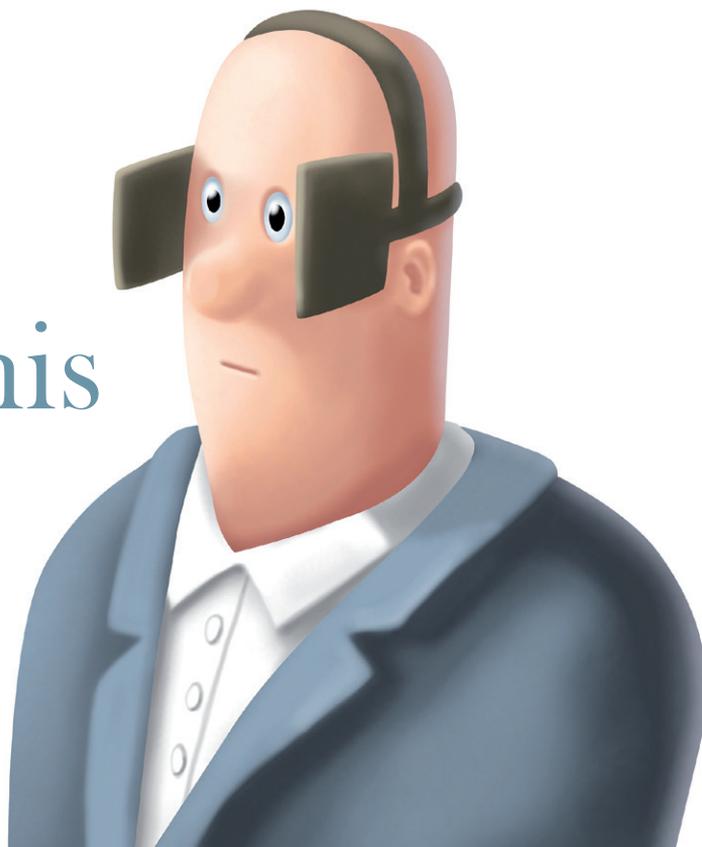
Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réaction au site d'injection Cédème 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. Eczéma herpéticum Des cas d'eczéma herpéticum 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 herpéticum 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: adversereactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru.nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 **EU** 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 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - 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

Ces cons finis

Alors que nous avons vécu une période trouble de confinement et de crise sanitaire où l'unité, le respect des injonctions, l'entraide prenaient tous leurs sens, une catégorie de personnes s'est fait particulièrement remarquer et a excellé dans son art... J'évoque, bien entendu, les CONS.

Céline Buldgen



Les médias, les témoignages et autres supports nous montrent combien ces cons finis sont au mieux de leurs capacités, ils sont aboutis, à plein régime. Nous sommes, pour la plupart, interpellés par ces comportements et nous nous posons certaines questions.

Afin de vous éclairer, je vais vous faire part de mon humble avis et établir un descriptif d'échantillons représentatifs, vous permettant, peut-être, de répondre à vos questionnements, bien légitimes.

Lutter contre la connerie la renforce

Retenez d'abord ceci: «Un con ne sait pas qu'il est con», cela va de soi.

«Le con affirme... le savant doute... le sage réfléchit» Aristote.

Le con type est immunisé contre l'hésitation, certain de son bon droit. Il prend ses croyances pour des vérités inaltérables. Le con sait tout mieux que vous, y compris ce que vous

devez penser, ressentir, faire de vos dix doigts. Il sait mieux que vous qui vous êtes et ce qui est bon pour vous. C'est peine perdue d'essayer de le raisonner... Lutter contre la connerie la renforce. Selon Serge Ciccotti, en psychologie on pourrait donner le portrait type du con ainsi: le con est gêneur, un peu bêta, assez limité attentionnellement ou intellectuellement et même parfois narcissique toxique, voire une absence totale d'empathie.

Toujours au niveau des croyances, le con raffole des anecdotes, Il connaît quelqu'un qui est tombé du 40^e étage et qui n'est pas mort. Le con excelle dans la capacité à croire tout et n'importe quoi.

Dans un autre domaine et toujours selon Serge Ciccotti¹, le con utilise des stratégies de sauvegarde de l'estime de soi. Par exemple, à la maternité il dira: «J'étais sûr que ce serait un garçon !», devant la télé il dira: «J'étais sûr que ce serait Macron le Président» ou encore: «J'étais sûr que t'allais dire

«Le con affirme... le savant doute... le sage réfléchit».

Aristote

cela !». Le con utilise le «*Je le savais*» afin de montrer qu'il est bien mieux informé que vous.

Il y a une belle variété de cons, voici quelques échantillons représentatifs établis par Jean-François Dortier².

Arriéré

Arriéré, attardé, nigaud, débile, bête, imbécile... Le vocabulaire est varié et métaphorique quand on juge que l'intelligence est réduite. Autrement dit et selon Jean-François Dortier, la connerie se mesure à partir d'un point de référence fixé par qui s'estime supérieur. On n'est pas un con en soi (si tout le monde l'était, personne ne pourrait le remarquer). Le riz vient de Chine, les pâtes d'Italie donc contaminées...



Beauf

Les beauf sont bêtes, méchants, racistes et égoïstes. Electeurs des partis populistes, ils n'ont pas de réflexion politique et utilisent des raisonnements à courte vue et à l'emporte-pièce. Leur pensée est «carrée» sans nuance, ils sont obtus, têtus, ils ne démordent pas de leur avis.

Méchants car sans aucune compassion, leurs boucs émissaires sont les arabes, les noirs, les migrants... Egoïstes, leur bien-être passe avant tout. Les beauf sont-ils systématiquement moins intelligents ? On pourrait le croire, en effet le «bête et méchant» les caractérise parfaitement. Néanmoins, il existe des beauf intelligents et méchants. Je suis persuadé que nous en connaissons tous au moins un. Qu'il soit bête ou intelligent, le beauf se trouve dans la rue, les parcs, ne respectant pas les mesures de confinement ou encore faisant scandale dans les grandes surfaces commerciales.

Con universel

«Tous des cons !»: la formule n'est pas nuancée et englobe les politiciens, les fonctionnaires, les incompetents... bref un peu tout le monde. S'érigeant ainsi juge détenant la vérité, sûr de lui, est le signe que vous avez affaire à un

vrai con. Le fait de mettre l'ensemble d'une corporation dans le même sac est indéniablement une belle connerie que nous entendons bien souvent. Eviter de le faire remarquer à cette personne que son jugement est biaisé...d'un ton péremptoire il vous traitera ...de con ! En cette période trouble, le con universel vous ànonnera que les Chinois sont tous des cons...

Connerie collective

L'intelligence collective est devenue en peu de temps un modèle très valorisé qui repose sur une idée simple: le tout est supérieur à la somme des parties. En d'autres termes, la décision collective et la co-création sont meilleures que la décision individuelle. Cette intelligence collective à son pendant: la connerie collective. Elle est très simple à expliquer, Il suffit qu'une majorité de personnes défende une théorie manifestement fausse et idiote pour en entraîner d'autres sur cette voie, par effet de conformisme.

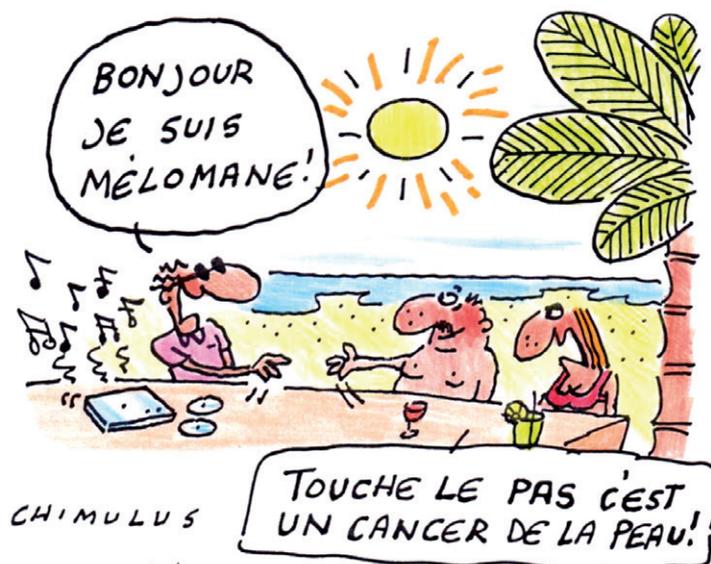
Nous connaissons tous ce genre de situation qui, à un certain niveau, pourrait entraîner des situations catastrophiques.

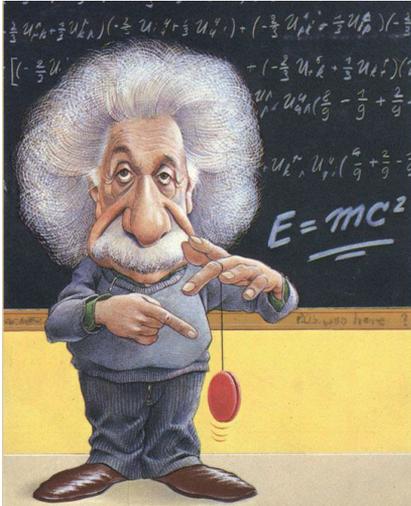
Je prendrais un seul exemple, non catastrophique mais révélateur: le PQ ! Cette folie qui s'est emparée d'un nombre incroyable de personnes, se battant même, pour acheter en quantité du papier toilette. N'est-ce pas un bel exemple de connerie collective ? Cette liste est, bien entendu, non-exhaustive...

Il y a des cons dans toutes les tranches de la société et les gens extrêmement cultivés et intelligents peuvent se révéler les pires cons. L'intelligence n'empêche pas d'être un con fini. «Elle peut même y contribuer en lui mettant dans le crâne qu'il est au-dessus de la mêlée.

Avec l'aisance financière ou la beauté, l'intelligence est l'une des qualités grâce auxquelles il est plus facile de s'apprécier soi-même et s'attirer les

«Le con type est immunisé contre l'hésitation, certain de son bon droit. Il prend ses croyances pour des vérités inaltérables».





bonnes grâces d'autrui. Les privilégiés courent donc vraiment plus de risques de devenir des cons suffisants»³.

Des gens très intelligents croient parfois à des inepties, sont-ils cons ?

Des personnes dont l'intelligence semble pourtant évidente provoquent parfois l'étonnement en exprimant, sans rire, des idées dénuées de tout fondement ou en adhérant à des théories farfelues. Brigitte Axelrad⁴ a relevé quelques exemples surprenants et qui se suffisent étayant ainsi la connerie des êtres intelligents.

Jimmy Carter et sa lettre aux extraterrestres. Donc le 5 septembre 1977, une lettre adressée aux extraterrestres fut placée dans la sonde Voyager 1. C'est assez surprenant de naïveté sachant qu'ils n'arriveront pas avant quarante mille ans... Mais Jimmy Carter, prix Nobel, auteur de nombreux livres, a affirmé avoir vu un extra-terrestre donc... ils existent.

Steve Jobs, visionnaire génial mais aveuglé par ses croyances. En effet, lorsque les médecins lui diagnostiquèrent une tumeur du pancréas, il refusa l'opération car il doutait de la médecine. Il utilisa des méthodes douteuses et farfelues, consulta des

«Il n'existe que deux choses infinies: l'univers et la bêtise humaine... mais pour l'univers je n'ai pas de certitude absolue». *Albert Einstein*

guérisseurs, des naturopathes, des acupuncteurs, fit des jeûnes, se gava de salade et pissenlits. Il mourut en 2011.

Et enfin, sachez qu'un quart des Européens croient que la Terre est au centre de l'Univers et que tout tourne autour... Obscurantisme et croyances irrationnelles défendues par des pseudos scientifiques continuent à se répandre malgré les preuves évidentes du contraire.

Il y a vraiment des cons partout.

Une conclusion serait superflue. Je préfère citer Albert Einstein: «Il n'existe que deux choses infinies:

l'univers et la bêtise humaine... mais pour l'univers je n'ai pas de certitude absolue». ■

Source:

Article inspiré par l'ouvrage: «Psychologie de la connerie» sous la direction de Jean-François Marmion, paru aux éditions Sciences Humaines.

Références:

1. Serge Ciccotti, Psychologue et chercheur associé à l'Université de Bretagne-Sud.
2. Jean-François Dortier, Fondateur et directeur du Cercle Psy et de Sciences Humaines.
3. Aaron James, Professeur de philosophie à l'université de Californie, Irvine.
4. Brigitte Axelrad, Professeure honoraire de philosophie et de psychologie.

DIAMICRON® 60mg



Gestion des déchets médicaux au cabinet

La crise sanitaire a amené chez bon nombre de professionnels une réflexion sur la gestion des déchets médicaux au cabinet. A cet égard, il est intéressant de rappeler qu'au Grand-Duché, la SuperDrecksKëscht® offre aux cabinets médicaux, tout comme pour les établissements et institutions la possibilité de se voir attribuer le label SDK® pour la gestion écologique des déchets.

Source et informations:
www.sdk.lu



Le concept de gestion des déchets pour cabinets médicaux, dentistes et vétérinaires proposé par la SuperDrecksKëscht®, développé en collaboration avec le consultant, comprend à la fois les déchets de santé/médicaux et les déchets administratifs ou résiduels, à savoir:

- les déchets recyclables tels que les emballages en plastique, en verre ou en papier
- les déchets problématiques valorisables, tels que ceux que l'on trouve dans les ménages, par exemple les appareils électriques, les cartouches de toner, les piles ou les sources lumineuses
- les déchets résiduels non recyclables
- les déchets médicaux et infectieux auxquels des exigences spéciales sont imposées.

Le concept comprend également des conseils sur la prévention, les réceptifs, le stockage et la manutention. Dans les cas les plus rares, l'élimination sera fait par la SDK®. Le consultant recherche plutôt la solution la plus économique et la plus pratique,

à condition que la solution soit écologique et conforme à la loi. Cela inclut les collectes municipales, l'utilisation des centre de recyclage ou la collecte gratuite par la SuperDrecksKëscht® fir Biirger pour de très petites quantités. Les cabinets médicaux peuvent, comme tous les établissements et institutions, se voir attribuer le label SDK® pour la gestion écologique des déchets.

Le label SDK®

Les établissements du secteur de la santé, comme tous les établissements et entreprises, peuvent se voir attribuer le label SuperDrecksKëscht®: un label de qualité pour une gestion des déchets respectueuse de l'environnement, certifié selon la norme DIN EN ISO 14024 une récompense pour les établissements du secteur de la santé et des soins qui contribuent activement à la protection de l'environnement grâce à une gestion moderne des déchets en mettant en œuvre le concept SDK® fir Betriber.

Campagnes pour les patients

En collaboration avec le Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois, la SuperDrecksKëscht® collecte les médicaments non utilisés, ainsi que les



seringues et les canules des ménages privés. Par exemple, en 2018 178 tonnes de médicaments et de produits cosmétiques, ainsi que 19,3 tonnes de seringues et de canules étaient collectées par les pharmacies et la SuperDrecksKëscht®.

Outre les pharmacies, les services de soins mobiles s'emploient également à informer les patients sur l'élimination correcte des médicaments, ainsi que des seringues et canules usagées. En tant que généraliste, dentiste, vétérinaire ou encore responsable dans un établissement de santé et de soins, vous pouvez également soutenir la campagne du SuperDrecksKëscht®, par exemple à l'aide du matériel d'information mis à votre disposition. En soutenant le travail d'information de la SuperDrecksKëscht®, vous pouvez ainsi apporter une contribution importante à la sécurité et à la protection de l'environnement. ■

Pour vos patients souffrant de
dermatite atopique modérée à sévère*

DUPIXENT[®]
(dupilumab) Injection



SHARED RESULTS

SHARED RELIEF

Dupixent[®] est un anticorps
monoclonal 100% humain
qui inhibe les voies de
signalisation des IL-4 et IL-13^{**}



INDICATIONS^{**}

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

DOSAGE DANS LA LA DERMATITE ATOPIQUE

- **200 mg**: chez les adolescents jusque 60kg, une dose initiale de 400mg, suivi d'une dose de 200mg toutes les 2 semaines
- **300 mg**: chez les adultes et les adolescents de plus de 60kg, une dose initiale de 600 mg, suivie d'une dose de 300 mg 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. SmPC Dupixent, last version

SANOI GENZYME

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

▼ 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 de nouvelles 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 légère 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. Les profils 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	Érythème au site d'injection Cédème 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 Cédème 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. Eczéma herpéticum Des cas d'eczéma herpéticum 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 herpéticum 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: adversereactions@fagg-afmps.be **Luxembourg**: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru.nancy.fr – Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656133 EU 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 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - 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

Freelander's, le temple du sport

Freelander's est une entreprise familiale 100% luxembourgeoise créée en 1989. Freelander's compte 4 magasins au Grand Duché à Mersch et à La Belle Etoile et fait partie des leaders dans le domaine du sport et des loisirs.

Chez Freelander's, le but est d'être à l'écoute des clients afin de leur fournir exactement ce dont ils ont besoin. C'est pourquoi la clientèle est fidèle, elle apprécie. Les conseillers de vente sont formés pour vous orienter au mieux et satisfaire vos envies et vos besoins.

Avec son service de livraison rapide et son service après-vente, Freelander's vous garantit un suivi professionnel de qualité. C'est un des avantages de privilégier un commerce local renommé plutôt qu'un géant d'internet ! #Shoplocal

Le sport, c'est la santé

Le sport est capital pour se maintenir en forme(s). Freelander's l'a bien compris et propose tout ce dont vous pouvez rêver ! Nombreuses ont été les personnes qui se sont équipées en appareils de fitness et accessoires durant le confinement et cela continue.

Alors pourquoi ne pas créer sa petite salle de sport ou avoir un ou deux appareils chez soi ? A domicile, on se met dans sa bulle, on fait sa séance de vélo elliptique, d'abdominaux avec un appareil adapté, sa séance de rameur en musique et c'est top. On est chez soi, on se douche et on est tranquille, la soirée peut commencer.



Nouvelle tendance: le Fitness@Work

C'est une tendance qui consiste à faire du sport durant ses heures de travail à travers l'utilisation d'appareils de fitness adaptés (avec un système de « bureau » intégré, principalement sur les vélos ergomètres et tapis roulants). Cette tendance a de plus en plus d'impact notamment avec le confinement et le télétravail.



Spécialistes Fitness

Les amoureux de Fitness vont ici trouver leur temple ! Que ce soit à Mersch où l'on trouve plus de 200 appareils exposés pour tous niveaux, à La Belle Etoile ou sur www.sport24.lu. Vêtements, chaussures, accessoires, vous trouverez tout ce dont vous avez besoin. ■

Freelander's Sports
à Mersch et La Belle Etoile,
Bertrange
www.freelanders.lu
www.sport24.lu

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Freelander's offre un bon d'achat de 100 euros

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

Française

Alexandre Jardin est l'un des auteurs de langue française les plus lus. Il a publié une vingtaine de romans et une vingtaine d'albums jeunesse. Avec Française, il réinvente le roman populaire.

Ces vies ordinaires sont celles de trois sœurs: Kelly, Cerise et Cindy. Kelly, effrontée, d'une beauté indéchiffrable, refuse d'être victime d'agression et d'abandon. Mère célibataire criblée de dettes, cette frondeuse rêve de passion. Cerise voit la vie en rose jusqu'à ce qu'on lui pique son mari. Cindy enfle un voile et part épouser son islamiste de chéri en Syrie.

Trois Françaises populaires aux vies comprimées «d'emmerdes». Trois amoureuses qui valent leur poids de poésie. Trois héroïnes emportées par une société devenue folle. Trois fi-

gures de la France incomprise, inentendue, jugée.

On rencontre aussi Dudule, l'idiot du village, le bienveillant, le pur, Zazou femme de CRS, Pierre-Esprit, le journaliste et Leïla qui ne vit que pour l'associatif.

Tout ce petit monde bascule lorsque la Compagnie Normande d'Expédition, une entreprise prospère, qui fait vivre presque toute la région, ferme. Alors qu'elle gagne de l'argent. Ne manque plus que la hausse sur la taxe des carburants, et les habitants envahissent les ronds-points. Kelly bascule dans la violence. ■

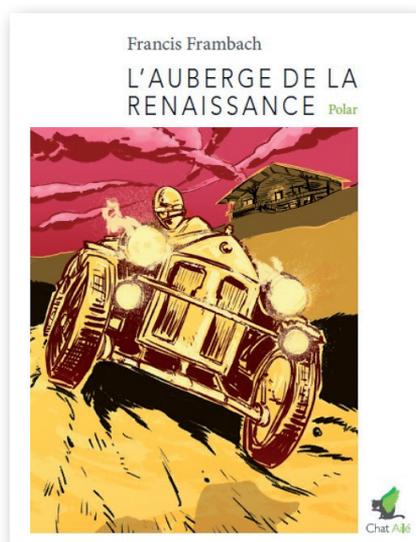


L'auberge de la Renaissance

Francis Frambach est un auteur belge. Fils d'une grande famille, il hérite de son père, auteur wallon, la vocation d'écrire. Avec le roman «Au-delà du serment», l'auteur fait ses débuts dans la littérature et excelle dans la littérature policière. Il en sera récompensé et reconnu par ses pairs.

Entre horreurs de guerre et leçons d'amitié, l'histoire de *L'auberge de la Renaissance* démarre sur des chapeaux de roue. Richard Belfond, le pilote belge, trouve la mort lors du célèbre grand prix de Francorchamps en Belgique. Les Allemands, principaux concurrents, sont très vite soupçonnés en ce début de conflit mondial. Mais faut-il réellement se fier à l'évidence? Jocelyne, inspectrice à la criminelle, fait de son mieux pour résoudre l'enquête, épaulée de son supérieur et de son compagnon journaliste. Mais la guerre ne leur facilitera pas la tâche ...

Et que se passe-t-il exactement chez leurs amis, à *L'auberge de la Renaissance*, qui a été réquisitionnée par un Général allemand? Le propriétaire des lieux, le lieutenant Amory Delhomme,



revient suite à de graves blessures de guerre, accompagné d'un infirmier particulièrement dévoué. Les liens se

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires de *Française* d'Alexandre Jardin

Merci aux éditions Albin Michel

> Des exemplaires de *L'auberge de la Renaissance* de Francis Frambach

Merci aux éditions Chat ailé

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu
(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

font et se défont au fil de l'Histoire avec un grand H: parfois effrayants, souvent émouvants, toujours surprenants. Sans compter sur l'amour qui ne se commande pas.

Un polar qui se lit facilement car il traite d'un sujet prenant. L'écriture est fluide, limpide, agréable et le suspense est bien entretenu. Ce livre est à avoir dans votre bibliothèque sans aucune hésitation. ■



CABINET MÉDICAL À LOUER

- Situé Boulevard de la Pétrusse
- 3 cabinets de consultations
- Surface 138 m²
- Pour professions médicales ou paramédicales



unicorn

18, rue du Marché-aux-Herbes
L-1728 Luxembourg

T. +352 26 54 17 17
F. +352 26 53 25 36

www.unicorn.lu
info@unicorn.lu

Une jambe amputée

"Esch-Alz. 23. Okt. Gestern abend gegen 17 Uhr setzte sich der 28 Jahre alte Rangierer Theodor Seywert auf der Aachener Hütte auf einen Wagenpuffer eines manövrierenden Zuges. Als aus der entgegengesetzten Richtung ein anderer herangefahren kam, mußte der Maschinist des Manövrierzuges diesen zum Stehen bringen. Durch den verursachten Ruck fiel Seywert von seinem Sitze herunter u. geriet unter die Räder, wobei ihm beide Beine dicht am Körper abgefahren wurden. Er wurde ins Spital nach Deutsch-Oth gebracht, wo er Donnerstag Nacht 1 Uhr verschied" (Luxemburger Bürger-Zeitung, 25 octobre 1913).

Dr Henri Kugener



L'histoire des jambes coupées, toute dramatique qu'elle fut, avait un aspect drôlatre du fait que l'infirmier, ne sachant où mettre les jambes coupées, les enterrait dans une fosse où reposait déjà un chien mort:

"Freie Tribüne. (Ohne Verantwortung der Redaktion.) Esch, 26. Oktober. Geehrte Redaktion. Bitte um Aufnahme folgender Zeiten an geeigneter

Stelle Ihres Blattes! In dem in Ihrer Nummer vom 23. Oktober gemeldeten Unglücksfall auf der Adolf Emil-Hütte, wobei der Rangierer Seywert den Tod fand, ist folgendes noch nachzutragen. Auf der Unfallsstation des Werkes wurde dem Rangierer Seywert von dem Sanitäter Meyer ein Notverband angelegt. Der Unglückliche wurde alsdann nach dem Krankenhaus gebracht. Die abgetrennten Körperteile blieben auf der Verbandstation zurück. Allen staatlichen Gesetzen und jedweder Pietät hohnsprechend, ging nun der Sanitäter, neben seiner Bude, an die Stelle wo man vor kurzer Zeit den verreckten Hund des Kantinenwirts beerdigt hatte, scharfte das Loch wieder auf, und begrub allda die übrig gebliebenen Gebeine des Verunglückten. Ein verendetes Stück Vieh hätte man nicht auf diese Art

begraben. Wahrlich, der wildeste Eingeborene Afrikas wäre nicht auf den Einfall gekommen, sich der Gebeine eines Mitmenschen auf eine derartige rohe und bestialische Weise zu entledigen. Das zeugt von Bildung, Erziehung und Zivilisation, Wörter mit denen diese feinen Herren nur so um sich schmeißen. Die Einwilligung seines Chefs zu diesem "Begräbnis" hatte der Betreffende nicht. Ihr Abonnent X." (Escher Tageblatt, 28 octobre 1913).

Cet enterrement soulève la question de savoir, si la jambe d'un ami mérite des égards particuliers ou s'il est licite de s'en débarrasser à la vite vite.

Je me souviens d'une amputation pratiquée dans un hôpital de la ville de Luxembourg dans les années 1960, où les bonnes sœurs se débarrassaient



Dans un hôpital berlinois, ce sont 25 tonnes de tissus organiques qui sont envoyées ainsi chaque année dans des incinérateurs spécifiques.

Depuis qu'un crématoire est en fonction, il accueille ce «détritus éthique» et fait disparaître les cendres entre les brins d'herbe de ses pelouses...

de la jambe en la transportant dans la morgue de leur hôpital où on la plaça dans le cercueil à côté d'un mort – une pratique interdite depuis: imaginez un archéologue ouvrant la tombe un jour et y découvrant un squelette «aux trois jambes».

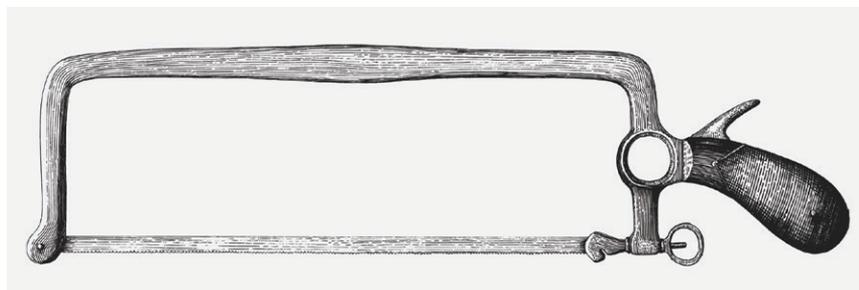
Que faire d'un bébé mort-né ou d'un fœtus ? En général, on l'enterre - anonymement, dans une fosse commune - quand il pèse plus de 500 grammes; les autres sont jetés ...

En Allemagne les services d'hygiène appliquent le code 180102 stipulant que «*les déchets anatomiques et les organes, y compris les sacs et les réserves de sang, doivent être traités séparément sur place et expédiés vers une unité particulière d'élimination (un incinérateur autorisé) sans avoir été mélangés avec des déchets ménagers*» et dans «*des conteneurs appropriés hermétiquement fermés*».

Dans un hôpital berlinois, ce sont 25 tonnes de tissus organiques qui sont envoyées ainsi chaque année dans des incinérateurs spécifiques. Mais cette solution coûte cher: «le traitement d'une tonne de déchets anatomiques coûte entre 1.000 et 2.000 euros. Ce qui amène de nombreuses cliniques privées et praticiens libéraux à jeter ces déchets un peu particuliers dans leurs poubelles de droit commun - ce qui est autorisé tant que le matériel n'est pas infectieux.»

En France la loi exige l'incinération des «déchets anatomiques» et applique plusieurs règlements:

- Code de la santé publique: articles R. 1335-9 à 12 (anciennement décret n°97-1048 du 6 novembre 1997 relatif à l'élimination des déchets d'ac-



tivités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques).

- Arrêté du 7 septembre 1999 relatif au contrôle des filières d'élimination des déchets d'activités de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques.

- Arrêté du 24 novembre 2003 modifié relatif aux emballages des déchets d'activité de soins à risques infectieux et assimilés et des pièces anatomiques d'origine humaine.

Epilogue

La jambe ne sachant où aller ! L'enterrer dans un caveau familial, dans l'attente

de l'inhumation solennelle - bénédiction ecclésiastique incluse - du reste ? - une proposition faite par mon fils.

Au Luxembourg une entreprise spécialisée (société Jean Lamesch créée à Steinsel en 1962) s'occupe de la collecte du matériel en séparant le détritus selon le «Catalogue européen des déchets», le matériel anatomique tombant sous la rubrique CED 180102, un matériel qu'elle entrepose et achemine vers le crématoire. Depuis qu'un crématoire est en fonction, il accueille ce «détritus éthique» et fait disparaître les cendres entre les brins d'herbe de ses pelouses... ■

Atozet®
(ezetimibe/atorvastatine, MSD)

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

LANGET: LA CONTROVERSE



N°125 JUIN 2020
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 Dr H. Kugener, 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

Prix public	
5 mg x 28 tabs	44.82 €
5 mg x 98 tabs	138.10 €
15 mg x 28 tabs	44.82 €
15 mg x 98 tabs	138.10 €

DIABÈTE DE TYPE 2

UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

Une nouvelle solution pour vos patients non contrôlés sous metformine et DPP-4i¹.



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 8,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertuglifozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertuglifozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGE) < 60 mL/min/1,73 m² ou un eGFR < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGE reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si le eGFR reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertuglifozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de > 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertuglifozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.3 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertuglifozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertuglifozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertuglifozine 5 mg (N = 513) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. **Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables** Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable **Infections et infestations** : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme^{1,2}; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme³; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)⁴, troubles du métabolisme et de la nutrition : fréquent : hypoglycémie⁵; rare : acidocétose diabétique⁶. **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumique⁷; affections du rein et des voies urinaires : fréquent : augmentation des mictions⁸; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie / diminution du taux de filtration glomérulaire⁹. **Affections des organes de reproduction et du sein** : fréquent : prurit vulvovaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif¹⁰. **Investigations** : fréquent : lipides sériques modifiés¹¹, hémoglobine augmentée¹², urée sanguine augmentée¹³. * Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ¹ Incluant : pollakiurie, impériose mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. ² Incluant : soif et polydipsie. ³ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 3,8% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertuglifozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ¹⁴ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine > 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertuglifozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumique** L'ertuglifozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumique (déshydratation, étourdissements postaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertuglifozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumiques était plus élevée chez les patients ayant un DFGE < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertuglifozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGE < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGE entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. **Hypoglycémie** Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertuglifozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertuglifozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertuglifozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertuglifozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertuglifozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertuglifozine (5,6% et 8,2% pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Acidocétose diabétique** Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 408 patients (0,1%) traités par l'ertuglifozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). Augmentation de la créatinine sérique / Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGE moyennes observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertuglifozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertuglifozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertuglifozine 5 mg, ertuglifozine 15 mg et placebo. **Mycoses génitales** Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1% et 3,0% des patientes traitées par l'ertuglifozine 5 mg, ertuglifozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertuglifozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2%, et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non circoncis. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertuglifozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division de Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles/Maduro, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversesdrugreactions@agg.afmps.be, au 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, Tel : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 31, 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 5582, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.eta.lu. Lien pour le formulaire http://www.sante.public.lu/fr/poques-sante/ministere-sante/direction-sante/ex-pharmacie-medicaments/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck & DoHme B.V. Waarderweg 33 2031 BN Haarlem Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/001, EU/1/18/1267/002, EU/1/18/1267/003, EU/1/18/1267/004, EU/1/18/1267/005, EU/1/18/1267/006, EU/1/18/1267/011, Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/010, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 mars 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019. Les informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.



MSD Luxembourg Sarl
11-13 rue de l'Industrie - L-8399 WINDHOFF

SGLT2i: sodium-glucose co-transporter-2 inhibitor, DPP-4i: dipeptidyl peptidase-4 inhibitor, HbA_{1c}: hémoglobine glyquée. 1. Buse et al. 2019 Update to: Management of Hyperglycemia in Type 2 Diabetes, 2018. A Consensus Report by the American Diabetes Association (ADA) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). Diabetes Care. 2020 Feb; 43(2): 487-493. LU-STE-00003 - Date of last revision: 04/2020

▼ 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, le patient ne devant pas prendre 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 ou modérée. L'insuffisance hépatique sévère est définie par une élévation des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale $\geq 1,5 \times$ LSN éliminés exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisé 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 avec des 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 cardioverion : Le traitement par Lixiana peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de nécessiter une cardioverion. En cas de cardioverion 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 cardioverion afin de garantir une anticoagulation adéquate. La cardioverion doit être réalisée dans les 12 heures suivant la dose de Lixiana le jour de l'intervention. Pour tous les patients bénéficiant d'une cardioverion : la prise de Lixiana conformément à la prescription doit être vérifiée avant la cardioverion. 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 cardioverion. 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 éxétilate, 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** : 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 $\geq 1,5 \times$ LSN doivent donc être utilisés 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 prothèses 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 établies. - 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 sous-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 ($\geq 1/1000$), 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 sous-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, Urémie, 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 PHARMACOTHÉRAPEUTIQUE** : 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.

JARDIANCE® LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour vos patients
diabétiques de type 2*

-38%

RRR Mortalité CV $p < 0,001^{2,2*,*}$

-35%

**RRR Hospitalisations
pour IC** $p = 0,002^{1,2*,*}$

-39%

**RRR Évènements
rénaux** $p < 0,001^{1,3*,*}$



	Prix public*
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	48,23 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	142,86 €

Taux de remboursement 100%
\$ www.cns.lu

▼ **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés, comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie. La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFGe (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique **Effets Indésirables**). **Populations particulières** Insuffisants rénaux. En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr (clearance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFGe < 60 ml/min/1,73 m² ou une ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFGe est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la ClCr chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée; l'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Cependant, il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/100$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$) ou très rare ($< 1/10.000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 - Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation. Classe de système d'organe : Infections et infestations : Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales, infection des voies urinaires (incluant des mycoplasmes et des urosepsis). Fréquence indéterminée : Facillite néocrotante du pénis (gangrène de Fournier)*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline). Fréquent : Soif. Rare : Acidocétose diabétique*. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Prurit (généralisés), Rash. Peu fréquent : Ulcère. Fréquence indéterminée : Angio-œdème. Affections vasculaires : Peu fréquent : Hypovolémie*. Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Augmentation des mictions. Peu fréquent : Dysurie. Investigations : Fréquent : Augmentation des lipides sériques. Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire. Augmentation de l'hémato-critique. Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires*. Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL, de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides, de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %. * Les variations moyennes de l'hémato-crite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hémato-crite sont redevenues proches des valeurs de

départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. * Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure** (événements nécessitant une assistance) Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comprenant les termes préférentiels de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %), et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comprenant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du produit/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: patientinfo@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. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019 Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Anane 16, 1200 Bruxelles