

# **REIMBURSED AS OF** 1 OCTOBER 2020 IN 1L ES-SCLC<sup>1,4</sup>



Astra7ene



# THE ONLY APPROVED 10 in 1L ES-SCLC<sup>4</sup>...



... with both **OS benefit** and **improved response rates** vs chemotherapy<sup>1-3</sup>



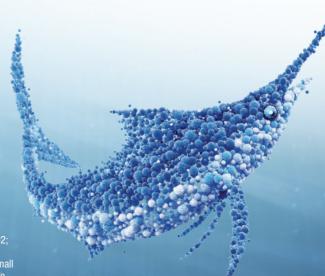
... with both maintained QoL and longer symptom **control** vs chemotherapy<sup>1,3</sup>



... in combination with etoposide and carboplatin or cisplatin<sup>1</sup>



... with a 4-weekly maintenance dosing regimen<sup>1</sup>



 SmPC Imfinzi, latest version;
 Paz-Ares et al. 2020 ASCO abstract 9002. 3. Paz-Ares et al. 2019 Ann Oncol 30 (5): v831-v934; 4. RIZIV/INAMI/Liste Positive website on 09/06/2020. 1L: 1st line. ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer. IO: immunotherapy. OS: overall survival. QoL: quality of life.

For more information, visit www.azmedicines.be/imfinzi NS ID XL-1464-Revision date 08/2020-LB Local code 825 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 suspecié. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT. IMFINIZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion . 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Chaque mil de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer pour perfusion à diluer contrient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer pour perfusion (poince cellulaire de mammifiers (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du ROP. 3. FORME PHARMAGEUTIQUE. 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'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. 4. INFORMATIONS CLINIQUES.

| Prix hôpital |           |  |
|--------------|-----------|--|
| i00 mg/10 ml | €2.487,69 |  |
| 20 mg/2,4 ml | €597,05   |  |

| Indication              | Dose recommandée d'IMFINZI  | Durée du traitement  |
|-------------------------|---|--|
| CBNPC localement avancé | 10 mg/kg toutes les 2 semaines  | Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable, ou pour une durée maximale de 12 moisª |
| CBPC-SE                 | 1 500 mgb en association avec une chimiothérapiecd toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, | Jusqu'à progression de la maladie ou toxicité inacceptable   |
|                         | suivi de 1 500 mg toutes les 4 semaines en monothérapie   |  |

all 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. Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, dequivalant à 20 mg/kg driver les semaines en monothérapie jour à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. d'Administrer MRNIA avant la chimiothérapie, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jour à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. d'Administrer MRNIA avant la chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit retatifs à l'étoposide et au carboplatine ou le cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou 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 tolévance individuelles. Les recommandées sur traitement des effets indésirables immuno-médiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RPD. Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINIZ let recommandations relatives au traitement.

| Effets indésirables   | Intensité <sup>a</sup>  | Modification du traitement par IMFINZI                                | Traitement par corticoïdes sauf indication contraire  |  |  |
|---|---|---|---|--|--|
| Pneumopathie immuno-médiée /  | Grade 2   | Suspendre le traitement   | Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone<br>ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| pneumopathie interstitielle   | Grade 3 ou 4  | Interrompre définitivement  | 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive<br>de la posologie   |  |  |
| Hépatite immuno-médiée  | Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN<br>et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN<br>Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-≤8 x LSN<br>ou une bilirubine totale > 3- ≤ 5 x LSN | Suspendre le traitement   | Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone  |  |  |
| rrepaute minuno-meulee  | 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                      | Interrompre définitivement  | ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| Colite ou diarrhée immuno-médiée  | Grade 2   | Suspendre le traitement   | Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone  |  |  |
| Colite ou diarrnee immuno-mediee  | Grade 3 ou 4  | Interrompre définitivement  | ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| Hyperthyroïdie immuno-médiée, thyroïdite                                    | Grade 2-4   | Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable | Traitement symptomatique, voir rubrique 'Effets indésirables'   |  |  |
| Hypothyroïdie immuno-médiée   | Grade 2-4   | Pas de changements  | Débuter une hormonothérapie thyroïdienne substitutive comme cliniquement indiqué  |  |  |
| Insuffisance surrénalienne immuno-médiée<br>ou hypophysite/hypopituitarisme | Grade 2-4   | Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable | Débuter un traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone<br>ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie<br>et d'une hormonothérapie substitutive comme cliniquement indiqué |  |  |
| Diabète sucré de type 1 immuno-médié  | Grade 2-4   | Pas de changements  | Débuter le traitement par l'insuline comme cliniquement indiqué   |  |  |
|   | Grade 2 avec créatininémie > 1,5-3 x (LSN ou valeur initiale)   | Suspendre le traitement   | Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone  |  |  |
| Néphrite immuno-médiée  | Grade 3 avec une créatininémie $> 3$ x la valeur initiale ou $> 3$ -6 x LSN ; grade 4 avec une créatininémie $> 6$ x LSN  | Interrompre définitivement  | ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée<br>(incluant pemphigoïde)       | Grade 2 pendant > 1 semaine<br>Grade 3  | Suspendre le traitement   | Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone<br>ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| (incluant pempingolde)  | Grade 4   | Interrompre définitivement  | ou equivalent suivi à une reduction progressive de la posologie   |  |  |
| Myocardite immuno-médiée  | Grade 2   | Suspendre le traitement <sup>b</sup>                                  | Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone  |  |  |
| Myocardite illinuno-mediee  | Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive   | Interrompre définitivement  | ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| Myosite/ Polymyosite immuno-médiée  | Grade 2 ou 3  | Suspendre le traitement <sup>c</sup>                                  | Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone  |  |  |
| wyosite/ rolymyosite illimuno-mediee  | Grade 4   | Interrompre définitivement  | ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie   |  |  |
| Réactions liées à la perfusion  | Grade 1 ou 2  | Interrompre ou ralentir la vitesse de perfusion                       | Une prémédication est à envisager pour la prophylaxie de réactions ultérieures liées à la perfusion   |  |  |
| •   | Grade 3 ou 4  | Interrompre définitivement  |   |  |  |
| Infection   | Grade 3 ou 4  | Suspendre le traitement jusqu'à l'obtention d'un état clinique stable |   |  |  |
| Autres effets indésirables immuno-médiés                                    | Grade 3   | Suspendre le traitement   | Envisager une dose initiale de 1 mg/kg/jour à 4 mg/kg/jour de prednisone ou   |  |  |
| MULIUS ULIUUSII ADIUS IIIIIIUI IU-IIIUUUS                                   | Grade 4   | Interrompre définitivement <sup>d</sup>                               | équivalent suivi d'une réduction de la posologie  |  |  |

\*\*Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. \*En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie additionnelle immunosuppresse doit être initiée immediatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de does gradadelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins T mois, après l'aquelle MIFINZ pleut être repris sur la base du jugement clinique. \*Interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à entée sindésirables immuno-médiés suspectés, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation additionnelle d'immunosuppresseurs systémiques est à est entée sindésirables on un immuno-médiés au grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prechisone ou équivaleint par jour. MERINZI doit être définithement arrêté pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par iMFINZI pour les effets indésirables minumo-médiés écurrents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés par de la pour les effets indésirables minumo-médiés à excernents de grade 3 ou 4 (sévères ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables immuno-médiés prour les effets indésirables minumo-médiés de récurrent de la course de la course de la course de la course de la cou

|  | IMFINZI en monothérapie |         |               | IMFINZI en association avec une chimiothérapie |         |               |
|--|-------------------------|---------|---------------|--|---------|---------------|
|  | Tous grad               | des (%) | Grade 3 4 (%) | Tous gra                                       | des (%) | Grade 3 4 (%) |
| Infections et infestations                                   |                         |         |               |  |         |               |
| Infections des voies respiratoires supérieures <sup>a</sup>  | Très fréquent           | 13,5    | 0,2           | Fréquent                                       | 9,1     | 0,4           |
| Pneumonie <sup>b,c</sup>                                     | Fréquent                | 8,9     | 3,5           | Fréquent                                       | 5,7     | 1,9           |
| Candidose buccale  | Fréquent                | 2,1     | 0             | Peu fréquent                                   | 0,8     | 0             |
| Infections dentaires et des tissus mous buccaux <sup>d</sup> | Fréquent                | 1,7     | <0,1          | Fréquent                                       | 1,1     | 0             |
| Grippe   | Fréquent                | 1,6     | <0,1          | Peu fréquent                                   | 0,4     | 0             |
| Affections hématologiques et du système lymphatique          |                         |         |               |  |         |               |
| Neutropénie <sup>a</sup>                                     |                         |         |               | Très fréquent                                  | 48,7    | 29,1          |
| Anémie   |                         |         |               | Très fréquent                                  | 38,5    | 9,1           |
| Thrombocytopénie <sup>r</sup>                                |                         |         |               | Très fréquent                                  | 21,1    | 6,8           |
| Leucopénie <sup>9</sup>                                      |                         |         |               | Très fréquent                                  | 20,0    | 7,9           |
| Neutropénie fébrile  |                         |         |               | Fréquent                                       | 6,4     | 5,3           |
| Pancytopénie   |                         |         |               | Fréquent                                       | 3,0     | 1,5           |
| Affections endocriniennes                                    |                         |         |               |  |         |               |
| Hypothyroïdie <sup>h</sup>                                   | Très fréquent           | 10,1    | 0,2           | Fréquent                                       | 9,4     | 0             |
| Hyperthyroïdie <sup>i</sup>                                  | Fréquent                | 4,6     | 0             | Fréquent                                       | 9,8     | 0             |
| Thyroïdite <sup>j</sup>                                      | Peu fréquent            | 0,8     | <0,1          | Fréquent                                       | 1,5     | 0             |
| Insuffisance surrénalienne                                   | Peu fréquent            | 0,6     | <0,1          | Fréquent                                       | 1,1     | 0             |
| Diabète sucré de type 1                                      | Rare                    | <0,1    | <0,1          | Peu fréquent                                   | 0,8     | 0,8           |
| Hypopituitarisme/hypophysite                                 | Rare                    | <0,1    | <0,1          |  |         |               |
| Diabète insipide   | Rare                    | <0,1    | <0,1          |  |         |               |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition                   |                         |         |               |  |         |               |
| Diminution de l'appétit                                      |                         |         |               | Très fréquent                                  | 18,1    | 0,8           |
| Affections du système nerveux                                | •                       | •       |               |  | •       |               |
| Myasthénie gravis  | Rare <sup>k</sup>       | < 0.1   |               |  | •       |               |
| Encéphalite non infectieuse <sup>1</sup>                     | Fréquence indéterminée  |         |               |  |         |               |
| Méningite <sup>m</sup>                                       | Rare                    | <0,1    | <0,1          |  |         |               |

|   | IMFINZI en monothéra   |         | pie           | IMFINZI en association avec une o |        | chimiothérapie |
|---|------------------------|---------|---------------|-----------------------------------|--------|----------------|
|   | Tous grad              | des (%) | Grade 3 4 (%) | Tous grad                         | es (%) | Grade 3 4 (%   |
| Syndrome de Guillain-Barré  | Fréquence indéterminée |         |               |                                   |        |                |
| Affections cardiaques   |                        |         |               |                                   |        |                |
| Myocardite  | Rare                   | <0,1    | <0,1          |                                   |        |                |
| Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales  |                        |         |               |                                   |        | *              |
| Toux / toux productive  | Très fréquent          | 21,5    | 0,4           | Très fréquent                     | 14,7   | 0,8            |
| Pneumopathie inflammatoire <sup>b</sup>   | Fréquent               | 3,8     | 0,9           | Fréquent                          | 2,6    | 0,8            |
| Dysphonie   | Fréquent               | 3,1     | <0,1          | Peu fréquent                      | 0,8    | 0              |
| Pneumopathie interstitielle diffuse   | Peu fréquent           | 0,6     | 0,1           | Peu fréguent                      | 0,8    | 0              |
| Affections gastro-intestinales  |                        |         |               |                                   |        |                |
| Diarrhées   | Très fréquent          | 16,3    | 0,6           | Fréquent                          | 9,8    | 1,1            |
| Douleur abdominale <sup>n</sup>   | Très fréquent          | 12,7    | 1,8           | Fréquent                          | 8,7    | 0,4            |
| Colite <sup>o</sup>   | Peu fréquent           | 0,9     | 0,3           | Peu fréguent                      | 0,8    | 0              |
| Vausées   |                        |         |               | Très fréquent                     | 33,6   | 0,4            |
| Constipation  |                        |         |               | Très fréquent                     | 16,6   | 0,8            |
| /omissements  |                        |         |               | Très fréquent                     | 14,7   | 0              |
| Stomatite <sup>p</sup>  |                        |         |               | Fréquent                          | 6.0    | 0.4            |
| Affections hépatobiliaires  | ·                      |         |               |                                   |        |                |
| Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée  | Fréquent               | 8,1     | 2.3           | Fréquent                          | 8.7    | 1,9            |
| Hépatite <sup>c,r</sup>   | Peu fréquent           | 0.8     | 0.4           | Fréquent                          | 1.9    | 1,1            |
| Affections de la peau et du tissu sous-cutané   |                        |         |               |                                   | ,-     | ,              |
| ruption cutanées  | Très fréquent          | 16.0    | 0.6           | Fréquent                          | 9,4    | 0              |
| Prurit <sup>1</sup>   | Très fréquent          | 10,8    | <0,1          | Fréquent                          | 7,5    | 0              |
| Sueurs nocturnes  | Fréquent               | 1.6     | <0.1          | Peu fréquent                      | 0,4    | 0              |
| Dermatite   | Peu fréquent           | 0.7     | <0.1          | Fréquent                          | 1,5    | 0              |
| Nopécie   |                        |         |               | Très fréquent                     | 31.3   | 1,1            |
| Pemphigoïde"  | Rare                   | <0,1    | 0             |                                   | . ,.   | <u> </u>       |
| Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif   |                        | ,       |               |                                   |        |                |
| Myalgie   | Fréquent               | 5,9     | <0.1          | Fréquent                          | 3,4    | 0              |
| Myosite   | Peu fréquent           | 0,2     | <0.1          | .,,,,,,                           |        |                |
| Polymyosite   | Rarev                  | <0.1    | <0.1          |                                   |        |                |
| Affections du rein et des voies urinaires   |                        | 10,1    | 10,1          |                                   |        | _              |
| Créatininémie augmentée   | Fréquent               | 3.5     | <0.1          | Fréquent                          | 1,9    | 0              |
| Dysurie   | Fréquent               | 1,3     | 0             | Fréquent                          | 1,9    | 0              |
| Véphrite <sup>w</sup>   | Peu fréquent           | 0.3     | <0.1          | rroquoni                          | 1,0    |                |
| Troubles généraux et anomalies au site d'administration   | , roa noquont          | 0,0     | 1 2011        |                                   |        |                |
| ièvre   | Très fréquent          | 13,8    | 0,3           | Fréquent                          | 8,3    | 0              |
| Edème périphérique <sup>x</sup>   | Fréquent               | 9.7     | 0.3           | Fréquent                          | 6.4    | 0.8            |
| -atique <sup>y</sup>  | rioquoni               | 0,1     | 0,0           | Très fréquent                     | 32.1   | 3.4            |
| Lésions, intoxication et complications liées aux procédures   |                        |         |               | 1100 ITOQUOTE                     | 02,1   | 1 0,4          |
| Réaction liée à la perfusion <sup>2</sup>   | Fréquent               | 1.6     | 0.2           | Fréquent                          | 1.9    | 0.4            |
| neaction nee à la perrusion<br>inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trach |                        |         |               |                                   | - 11-  | -1.            |

pneumonie a cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumonie à pneumonie à streptocoques, pneumonie a candida et pneumonie à legionella. Y compris d'issue fatale. \*inclut gingivite, infector buccale, parodorfite, public deutorinte, public deutor thyroidite auto-immune, thyroidite et thyroidite subaigue. \*la fréquence rapportée des essais clinques sponsoriés par Astra Zeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données podées est rare, sans événement de mointe du méningite et méningite et méningite et méningite non infectieuse, "inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. "inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. "inclut stomatite et inflammation des muqueuses. "inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. "inclut hépatite, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aigué, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. "inclut éruption cutanée érythémateuse, eruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée puruigineuse, éruption cutanée, l'inclut prurit généralisé et prurit. Inclut pemphigoide, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. Inclut pemphigoide, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. "inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. "inclut œème périphérique et gonflement périphérique." inclut fatigue et asthénie." inclut réaction à la perfusion et urticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. <u>Description des effets indésirables sélectionnés</u>, IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZ1 en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. Pneumopathie immuno-médiée. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de turneurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINIZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINIZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10.7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6.8 %) patients (du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1.7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2.6 %) patients sous placebo et de grade 5 (tatal) chez 4 (0.8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le détai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI et de 6 53 jours (et 0 à 341 jours) vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et de 13 41 jours) vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et de 13 41 jours) vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et de 13 41 jours vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et de 6 s 30 jours (et 0 à 3 41 jours) vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6.8 %) patients vs. 55,5 jours (ét 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI et de 6 s 30 jours (et 0 à 3 41 jours) dans le groupe placebo. Da traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. Hépatite immuno-médiée, Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatal) chez 2 (< 0,1 %) patients. Le delai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 22 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. Des moities de la base de données de toisonibles de toisonibles de voir en monothéraigh par une coltie ou une nue chez 22 patients. La résolution est survenue chez 25 (21 million parties de grade de l'activité de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai median de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). In patient se grade de grade 4 chez (vinction par l'activité de grade 4 chez (vinction partier de grade 4 chez (vinction par l'activité de grade 4 chez infliximab et 1 patient a également reçu du mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. Endocrinopathies immuno-médiées, Hypothyroïdie immuno-médiée. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par conticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucur patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. Hypothyroïdie immuno-médiée st survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucur cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 out reculun traitement medicamenteux (thiamazole, carbimazole, carbimazole, carbimazole, carbimazole, or prov/thioursacile, oerchlorate, inhibiteur calcique ou hétabloquant), 11 patients out reculun traitement par corticoïdes systémiques à haute dose du moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté MFINZI en raison d'une hyperthyroidie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté un entre protrivoride à la suite d'une hyperthyroidie inmuno-médiée par la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroidite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a reçu des corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) suivi d'un traitement hormonal substitutif. Un patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une thyroïdite immuno-médiée. Deux patients ont présenté une hypothyroïdie après la thyroïdite. Insuffisance surrénalienne immuno-médiée. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145.5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous recu un traitement par corticoïdes existémiques, 4 d'entre eux ont recu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. Diabète survei de type 1 immuno-médié. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète survei de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolutif chez ce patient. Hypophysite/hypopituitarisme immuno-médiéje). Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINIZI en monothérapie, une hypophysite / hypo Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoides à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu du mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. <u>Réaction cutanée immuno-médiée.</u> Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoïde) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 unes), Vingi patients sur 45 ont reçui un traitement par par corricciosée à la haute dose au moins 40 mg de predixisione ou equivalenten par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. <u>Résolutions idées à la perfusion</u> sons traites de son survenue a été de 24 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. <u>Résolutions idées à la perfusion</u> sons traites que 40 (1,6 %) patients, y compris de grade 5 (0,2 %) patients. La résolution de grade 4 ou 5 nets survenu. <u>Anonailes du bilan bibliograpies.</u> Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LIN vers une valeur de 18,1 % Chaz les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients quint présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale < LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale sur la proportion de patients d'une valeur basale ≥ LIN vers une valeur < IN de tout grade était de 31,3 %. Immunogénicité. L'immunogénicité d'INFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou ADA) était évaluable. le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2280) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothéranie et chez qui la présence d'ADA était évaluable. 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK. la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'à fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. Sujet âgé. Aucune différence globale de sécurité n'à été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. <u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u>, 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 Vigitance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet : www.afmps.be - e-mail : adversedrugreactions@ fagg-afmps.be. **Luxembourg**. Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Lusembourg. Tél : (+352) 2478 5592 - Fax : (+352) 2479 5615 - E-mail: pharmacoviligance@ms etat.lu. Lien pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/firientistere-sante/direction-sante/ disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu



# Colophon en page 60

# Edito

### Nous voulions une médecine personnalisée... ...l'Europe nous offre un spectacle de nationalisme sanitaire



Au moment où je rédige ces lignes, Donald Trump annonce sa sortie de l'hôpital Walter Reed, Paris annonce la fermeture totale de ses bars, le nouveau ministre fédéral belge de la Santé veut refaire des bulles, et Angela Merkel appelle à aérer. Ceci pour vous aider, chers lecteurs, à dater un propos toujours hasardeux, dès le moment où l'on s'y risque à des considérations s'appuyant essentiellement sur le bon sens.

Qu'il me soit pardonné de décocher ici une flèche au pays qui méritera de remporter le premier prix de cacophonie au prochain (?) concours Reine Elisabeth, mais la communication Covid-19 de nos voisins belges continue de m'escagasser, comme on dit chez tonton Raoult. Principal objet de mon ressentiment: la propension récurrente et périodique de la Belgique à décerner des Ausweis de couleur variable à tous ses voisins tout en se parant d'une virginale blancheur. En effet, la Belgique continue de barbouiller de couleur rouge les pays ou territoires dont l'incidence est supérieure à 100 «cas» pour 100.000 habitants sur les 14 derniers jours, alors qu'à l'instant présent, ses propres chiffres sont de 225 pour 100.000 au niveau national.

#### Du surréalisme aux incongruités

Et l'on aboutit à des incongruités. Ainsi, la Belgique «déconseille fortement» à nos voisins immédiats de la province du Luxembourg (193,5 «cas» pour 100.000) de s'aventurer au Grand-Duché, donc les statistiques sont très proches en termes de «nouveaux cas», alors que ces mêmes Ardennais peuvent prendre la E411 pour se rendre à Bruxelles (463 «cas» pour 100.000). En 2020, les compatriotes du Manneken-Pis auront décidément récidivé dans la phobie de la Gëlle Fra.

«En 2020, les compatriotes du Manneken-Pis auront décidément récidivé dans la phobie de la Gëlle Fra.»

En France, dans le même temps, on instaure la carte Covid-19 en cinq couleurs: le gris, le rosé, le rouge léger, le gros rouge qui tache et - on sort des nuances viticoles - le noir deuil de l'état d'urgence sanitaire. Au fait, suis-je seul à remarquer que si l'on compare les cartes de mars et de septembre, on constate que le Grand Est semble, six mois après le pic pandémique, plutôt épargné ? Comme si nos maîtres en infectiologie avaient raison de nous dire que, quoi que l'on fasse, un nouveau virus devra, tel un politicien en campagne, couvrir le territoire avant de se faire oublier...

.../...

#### Nouveaux «cas» ou «tests positifs»?

Pour la deuxième ou troisième fois, j'aime à saluer combien le Grand-Duché de Luxembourg se montre exemplaire dans sa stratégie de communication. Rien de tel qu'une publication claire et non anxiogène des données, et c'est ce que fait le Gouvernement luxembourgeois avec des mises à jour quotidiennes sur les indicateurs clés de suivi de la situation sanitaire.

A noter de surcroît que le Grand-Duché de Luxembourg parle de «personnes testées positives au COVID-19» et non de «nouveaux cas». Une humilité diagnostique bien d'à propos lorsque l'on sait que les indices s'accumulent suggérant qu'un pourcentage significatif de «tests positifs» ne le sont plus vraiment. Ainsi, l'examen des données d'un important laboratoire belge a montré que près de la moitié des «cas positifs» de l'été concernaient des sujets positifs suite à une ancienne infection, l'amplification inhérente à la technique PCR aboutissant à détecter des fragments de génome viral jusque plus de 80 jours après l'infection. C'est la raison pour laquelle de plus en plus d'infectiologues plaident en faveur d'une communication systématique sur le nombre de cycles d'amplification par PCR nécessaires à la positivation du résultat du test. En effet, la mise en culture des échantillons montre que si jusqu'à 35 cycles d'amplification, un test positif est associé à la présence de virus «vivant», au-delà de 35 cycles on ne retrouve virtuellement plus de virus contaminant dans le prélèvement. Ce «cycle threshold» ou nombre de cycles seuil n'est hélas généralement pas comparable entre les pays et les laboratoires.

#### Limites du dépistage massif

Nous touchons là, évidemment, aux limites de la stratégie de dépistage massif dans une période où, après le passage du pic épidémique initial, le virus continue de circuler dans une part non négligeable de la population. Dans certains communes bruxelloises, par exemple, le taux de positivité des tests dépasse ponctuellement les 10%. Au Luxembourg, il oscillait dans le même temps entre 1% et 5%, majoritairement dans une population active et symptomatique de moins de 60 ans, mais on décèle une progression prévisible.

Il conviendra donc de s'interroger sur la politique à adopter quant à la stratégie de traçage et d'écartement scolaire ou professionnel dans les mois à venir si l'on veut éviter des blocages locaux. Ainsi, suite à un cas positif dans une pharmacie et à l'écartement progressif des collègues, un pharmacien du sud-ouest du Grand-Duché s'est retrouvé privé de son équipe dans l'attente des résultats des tests Covid-19. Ces tests se sont avérés négatifs, mais on peut s'interroger sur la pertinence de l'écartement de toute une équipe - pratiquant pourtant les gestes barrières et portant rigoureusement le masque.

En l'espèce, l'impact a été l'impossibilité d'assurer la garde pendant cinq jours. Un moindre mal... pour cette fois?

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





▼ 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.

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndagel 61 mg soft capsules. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION: Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. Excipient with known effect: Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). PHARMACEUTICAL FORM: Soft capsule. Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. CLINICAL PARTICULARS: Therapeutic indications: Vyndagel is indicated for the treatment of wildtype or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). Posology and method of administration: Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wildtype or hereditary. Posology: The recommended dose is one capsule of Vyndagel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndagel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. Vyndagel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndagel capsule is identified, then an additional dose of Vyndagel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. Special populations: Elderly: No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). Hepatic and renal impairment: No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. Paediatric population: There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. Method of administration: Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndagel may be taken with or without food. Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. Special warnings and precautions for use: Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis. Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation, Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction" and "Undesirable effects"). This medicinal product contains no more than 44 mg sorbitol in each capsule. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. Interaction with other medicinal products and other forms of interaction: In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. In vitro tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) at the 61 mg/day tafamidis dose with IC50=1.16 µM and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib) following a 61 mg/day tafamidis dose. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with IC50=2.9 µM and IC50=2.36 µM, respectively, and may cause drugdrug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal antiinflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, cidofovir, zidovudine, zalcitabine). Based on in vitro data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1,25 for the tafamidis 61 mg dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis. Laboratory test abnormality: Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from TTR due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebocontrolled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence (8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the doubleblind, placebocontrolled, randomised phase 3 study. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products - Vigilance Department, Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). MARKETING AUTHORISATION HOLDER: Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S): EU/1/11/717/003 - EU/1/11/717/004. DELIVERY: On medical prescription. DATE OF REVISION OF THE TEXT: February 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu

- 1. SMPC VYNDAQEL®
- 2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.
- 3. https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html



Maintenant remboursé

# NOTRE MISSION, RÉMISSION EN PR\*!

RINVOQ+MTX a montré une amélioration significative dans le taux de rémission\* chez les patients PR, par rapport au placebo+MTX\*\* et adalimumab+MTX\*\*\* à la semaine 12<sup>1,2</sup>

RINVOQ+MTX: 29% ADALIMUMAB+MTX: 18%

PLACEBO+MTX: 6%

\*Le critère d'évaluation principal de l'étude SELECT-Compare est la proportion de patients atteints de PR atteignant une rémission clinique DAS28-CRP<2,6 pour Rinvoq + MTX versus placebo + MTX à la semaine 12². \*\* p ≤ 0,001, comparaison pré-spécifiée, contrôlée par multiplicité pour UPA + MTX vs Placebo + MTX \*\*\* valeur p nominale ≤ 0.001, comparaison non contrôlée par multiplicité pour UPA + MTX vs ADA + MTX. Un total de 1629 patients atteints de PR avec une réponse inadéquate au MTX ont été inclus dans l'étude SELECT-Compare. RINVOQ+MTX (n= 651), placebo+MTX (n=651) adalimumab +MTX (n=327)

DAS28 (CRP): disease activity score with 28-joint count (C-reactive protein); MTX; methotrexate; PR: polyarthrite rhumatoïde

References: 1. RINVOQ February 2020. 2. Fleischmann R, Pangan AL, Song IH, et al. Arthritis and Rheumatology. 2019; 71 (11): 1788-1800.



Rinvoq 15mg - 1\*28 CPR P.P.: 1017,21€ Rinvoq 15mg - 2\*49 CPR P.P.: 2831,77€

# Sommaire

15



Le Conseil scientifique innove

16



CONGRESS

Congrès annuel de la Société Francophone du Diabète

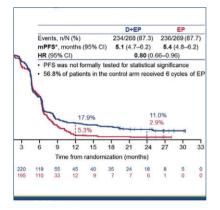
26



ETHIQUE

Les neuro-atypiques dans une société de contrôle

28



**FOCUS** 

Imfinzi® (durvalumab) dans le cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CBPC-SE)



RECHERCHE

Pourquoi participer à un essai clinique? Stratégies et bénéfices 33



REGULATORY

Psychotropes et stupéfiants: des médicaments pas comme les autres

# Sommaire

38



PROFESSION

L'importance des soins médicaux avancés 42



SORTIES .....

Expo, spectacle et divertissement

45



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ...

La diphtérie au Luxembourg

54



PSYCHO .....

Mieux vivre la relation à soi et au monde après la crise sanitaire: la place des thérapies brèves plurielles 58



CONCOURS .....

Chartres, la Femme en pierre... gagnez un baptème FALCON 9 offert par Luxfly Skydive 60

CARTOON

Vacances de Toussaint





Retrouvez sur www.mediquality.lu

- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

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

Fiasp® 100 units/mL, solution for injection in pre-filled pen. Fiasp® 100 units/mL, solution for injection in cartridge. Fiasp® 100 units/mL, solution for injection in vial. Composition: 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. Pharmaceutical form: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in cartridge (Penfill®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of admin**istration: Posology: Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administration up to 2 minutes before the start of the meal, which is a start of the meal of the meal of the start of the start of ister up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/dav. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on

basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp. Initiation: Patients with type 1 diabetes mellitus: The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes Patients with type 2 diabetes mellitus: Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table . Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. . Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day, Special populations: Elderly patients (≥ 65 years old): The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. Renal and hepatic impairment: Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, alucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. Paediatric population: Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 year. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about

the meal intake. Transfer from other in-

subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. Administration with a reusable insulin pen: The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin nens and NovoFine Plus, NovoFine or NovoTwist injection needles for subcutaneous injection only. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. Admin-

|            |           | Public Price | Patient price (Af) |
|------------|-----------|--------------|--------------------|
| FlexTouch® | 10 x 3 ml | € 77,37      | €0                 |
| Penfill®   | 5 x 3 ml  | € 38,89      | €0                 |
| Vial       | 1 x 10 ml | € 25,09      | €0                 |

been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion

fluids such as sodium chloride 9 mg/mL

(0.9%) solution or 5% glucose solution.

Monitoring of blood glucose is neces

be taken to ensure that the insulin is in

sary during insulin infusion. Care should

jected into the infusion bag and not simply the entry port. Contraindica-

tions: hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients.

Undesirable effects: Summary of the

safety profile: The most frequently re-

ported adverse reaction during treat-

ment is hypoglycaemia. List of adverse

reactions: Adverse reactions listed he-

low are based on data from 6 completed. therapeutic confirmatory trials in adults.

Very common: hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in rela-

tion to the insulin requirement. Severe

hypoglycaemia may lead to uncon-

sciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent im-

pairment of brain function or even

death. Hypoglycaemia may occur earlier

after an injection/infusion of Fiasp com-

pared to other mealtime insulins due to

the earlier onset of action]. Common:

allergic skin manifestations (reported with Flasp (1.8% vs. 1.5% for compara-

tor) include eczema, rash, rash pruritic,

urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions

(manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported un-commonly (0.2% vs. 0.3% for compar-

atori). Injection site reactions fincluding

rash, redness, inflammation, pain and

bruising were reported in patients treat-

ed with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in com-

parator). In patients using CSII (N=261):

Infusion site reactions (including red-

ness, inflammation, irritation, pain

bruising and itching) were reported in

patients treated with Fiasp (10.0% vs.

8.3% in comparator). These reactions

are usually mild and transitory and they

normally disappear during continued

treatment]. Uncommon: hypersensitivity,

lipodystrophy (including lipohypertrophy

linoatrophy was reported at the injec-

tion/infusion site in patients treated with

Fiaso (0.5% vs. 0.2% in comparator)

Continuous rotation of the injection site

within the particular injection area may help to reduce the risk of developing

these reactions]. Not known: anaphylac

tic reactions. Paediatric population: Safety and efficacy have been investi-

gated in a therapeutic confirmatory trial

in children with type 1 diabetes aged 2

to less than 18 years. In the trial, 519

natients were treated with Fiasp. Overall

the frequency, type and severity of ad-

verse reactions in the paediatric popula-

tion do not indicate differences to the

experience in the adult population

Lipodystrophy (including lipohypertro-

istration with a syringe: The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Flasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the number and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Flasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. Intravenous use: If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems - using polypropylene infusion bags. Flasp has

| The <b>Flasp</b> ® fam | nily is growing   |
|------------------------|---|
| Penfill® now available | From the first bite:    From the first bite: |
|                        | Penfill® to be used with reusable NovoPen®4 or NovoPen Echo®  |

#### A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®1,2

changing diabetes

- \* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).
- Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic
   and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. Clin Pharmacokinet 2017:56:551-559



FlexTouch is colourcoded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for SMPG (see above) Dose adjustment mmol/l Unit ma/dL <40 4.0-6.0 71–108 No adjustment >6.0 >108

Touch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The prefilled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit



phy, lipoatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Flasp vs. 1.6% for NovoRapid. Other special populations; Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Flasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. Belgium: Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www. sante nublic lu/fr/nolitique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index html. Way of delivery: medical prescription Marketing Authorisation (MA) holder: Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. MA numbers: EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 cartridges), EU/1/16/1160/007 (1 vial). Date of revision of the text: 09/2019.

Fiasp®, NovoFine®, FlexTouch®, Penfill® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark BE20FSP00005 - April 2020

#### European Stability Mechanism



#### CALL FOR INTEREST – MEDICAL ADVISOR

We are looking for a Medical Advisor and an alternate Medical Advisor. The ESM Medical Advisor provides advice to the ESM on medical matters in relation to its staff members, as provided for in the ESM internal law, and in relation to the medical aspects of its contractual relations with service providers (for disability and life insurance, and health insurance coverage).

The European Stability Mechanism ("ESM") is the permanent crisis resolution mechanism for euro area countries. It has launched five financial assistance programmes, provided financial support in the form of loans, monitored repayment capacity, and engaged with partner institutions for programme design in areas of financial interest. The ESM has recently received an expanded mandate from European leaders, which it will implement in the months and years ahead. The ESM will have a stronger role in financial stability risk analysis and the design of policy measures in programmes jointly with the European Commission.

The ESM is a unique place to work with around 200 individuals from around the world committed to making a difference to the future of the euro area. ESM staff comprises talented professionals from every nationality and both the private and public sector.

#### KEY ACCOUNTABILITIES

The Medical Advisor will perform the duties assigned to him or her in the ESM Staff Rules and internal policies on a need basis. In particular, the Medical Advisor will be asked to:

- Provide an opinion on health status of ESM staff members and their work arrangements, such as
  fitness for duty and medically-based recommendations of adaptation of work arrangements
  (e.g. therapeutic part time, adaptation of work station);
- Carry out medical examinations as appropriate, in cases such as return to work after long medical absence (e.g. following long sick leave, maternity leave) and medical examination during sick leave, at the ESM request;
- Advise on improvements to the preventive medical programme of the ESM and on policies or activities to promote the health and well-being of staff members;
- Advise on critical health incident management (for instance, provide advice to the Incident Management Team in the context of a pandemic);
- Perform other medically-related duties, as required by the ESM Staff Rules and internal policies.

#### **KEY BACKGROUND & EXPERIENCE**

- Registration with a national medical association (Ordre des médecins)
- A minimum of 10 years of practice as a medical practitioner
- Previous experience in occupational medicine and/or experience working with an international organisation is an asset
- Expertise in managing stakeholders such as management and staff members
- Exposure to international and multicultural environments;

#### KEY COMPETENCIES

- Full command of English is required, good command of French, German, and/or other European languages is an asset
- Good medical evaluation skills
- Integrity and independence
- Detail orientation and rigorous approach
- Excellent communication skills
- Excellent interpersonal skills
- Ability to work with information technology communication tools, such as video and teleconferencing

**Place of assignment:** Home-based, with occasional consultations on the ESM premises in Luxembourg.

Contract duration: Two-year fixed term contract, with possibility of extension

**Deadline for applications:** 11 december 2020

# HOW TO EXPRESS INTEREST

Candidates must send a CV and letter stating the reasons for applying and relevant experience, as well as a proposal regarding fees (e.g. hourly rate, price per consultation). Expressions of interest must be submitted electronically to *hr-admin@esm.europa.eu*. Only expressions of interest submitted via email will be accepted.

Only shortlisted candidates will be contacted. They may be requested to participate in a telephone or video interview as part of the selection process. Thereafter, they may be invited to an interview. The selection process may be modified according to the evolution of the current health crisis and the corresponding containment measures. The ESM retains the discretion not to make any appointment pursuant to this call for interest.

The ESM aims to provide equal opportunity to all candidates irrespective of their gender, nationality, age, race, culture, education, religious beliefs, sexual orientation or disability. To further enhance the diversity of our workforce, we particularly encourage women to apply.

Porphyrie hépatique aiguë (PHA):

# Guidez vos patients vers un diagnostic précis



La PHA constitue une maladie génétique rare qui entraîne l'accumulation d'intermédiaires neurotoxiques - acide aminolévulinique (ALA) et porphobilinogène (PBG) - responsables des manifestations de la maladie.



# DOULEUR ABDOMINALE INTENSE ET DIFFUSE +

#### **1 OU PLUSIEURS DES SYMPTÔMES SUIVANTS**

# Système nerveux PÉRIPHÉRIQUE

 Faiblesse ou douleur dans les membres

### Système nerveux CENTRAL

- Anxiété
- Dépression
- Insomnies
- Confusion

#### Système nerveux VÉGÉTATIF

- Nausées
- Vomissements

#### **CUTANÉ**†

Diagnostic de PHA

 Lésions cutanées sur les zones exposées au soleil

\*La PHA comprend quatre sous-types. La porphyrie aiguë intermittente (PAI) avec 80 % des cas, suivie de la coproporphyrie héréditaire (CH), la Porphyrie variegata (PV) et de la très rare porphyrie par déficit en ALA déshydratase (ADP).

†Les symptômes cutanés ne surviennent que dans les CH et PV.

© Développé et financé par Alnylam Pharmaceuticals. Tous droits réservés Alnylam Netherlands BV, Amsterdam. AS1-LUX-00016 Version Juillet 2020

Vous pouvez diagnostiquer la PHA par de simples analyses d'urines



(porphobilinogen)



**ALA** 

(delta-aminolevulinic acid)‡

‡PBG et ALA sont des précurseurs de la porphyrine qui sont naturellement présents dans la voie de la biosynthèse de l'hème dans le foie, mais qui atteignent des niveaux neurotoxiques chez les patients atteints de PHA symptomatique.

# Contactez le LABORATOIRE NATIONAL DE SANTÉ

Le LNS est là pour vous aider dans la prise en charge. Dr pharm., Dr sc. Patricia Borde, Chef de département, Département de biologie. Mail: patricia borde@lns.etat.lu Téléphone: 28100592

# Le Conseil scientifique **innove**

Page LinkedIn et vidéos formatives: le Conseil scientifique du domaine de la santé innove dans sa communication à l'attention des médecins et du grand public.



Dans une première étape, le Conseil scientifique a fait produire des vidéos pour les professionnels de santé sur les sujets de l'AVC et du diabète, ainsi qu'une vidéo introductive sur le sujet «Des recommandations de bonne pratique médicale: pourquoi ?».



Diabète: Les recommandations pour la prévention et le dépistage - M Vianney Meyer

Des vidéos destinées au grand public sur les mêmes thèmes suivront en fin d'année. Dans une seconde étape seront produites des vidéos sur les sujets de l'antibiothérapie, des insomnies, des risques vasculaires et des lombalgies. D'autres thèmes, comme p.ex. la santé de la femme, sont également prévus dans un proche futur.

Des recommandations de bonne pratique médicale: pourquoi ? -Dr F. Berthet / Dr A. Bisdorff

Pour s'abonner à la page LinkedIn et retrouver toutes les nouvelles du Conseil scientifique

#### => www.linkedin.com/company/ conseil-scientifique-secteur-sante

Les vidéos peuvent être visionnées sur le site du Conseil scientifique ainsi que sur la chaîne YouTube du Conseil scientifique.



Les grandes lignes du traitement du diabète de type 2 en 2020 - Dr Christian Schmit

# REGULATORY



# **Psychotropes** et stupéfiants

Apercu des définitions à connaître et des spécificités, au Luxembourg comme en Europe.

Rôle et missions de la DPM

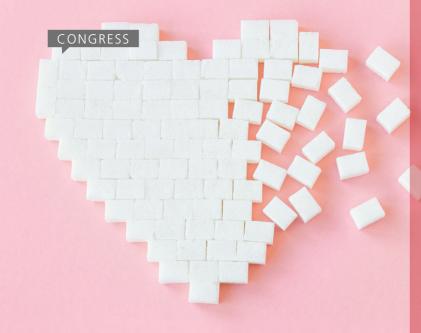
Commentaires de Jane Murray

OICS: historique et missions

...A LIRE EN PAGE 33

Votre partenaire en formation continue











#### SOMMAIRE

- P 15. Efficacité du sémaglutide oral vs sitagliptine en fonction de l'HbA<sub>1c</sub> initiale et des antidiabétiques oraux associés
- P 16. Vers un référentiel en matière d'alimentation au cours du diabète gestationnel
- P 18. Prévention ou guérison du diabète de type 1: espoir ou illusion?
- P 19. Que nous révèle l'étude CORONADO?
- P 20. Le sommeil: un facteur de risque de diabète?

# Diabète et insuffisance cardiaque: des liaisons dangereuses

A l'heure actuelle, la détection précoce de l'insuffisance cardiague (IC) infraclinique devient un enjeu majeur dans la prise en charge du patient diabétique. Le point sur ce sujet d'actualité avec le Pr Frank Boccara (Hôpital Saint Antoine, Paris).

Caroline Vrancken

Le diabète est un facteur de risque d'IC. Selon une étude de cohorte auprès de 1.921.260 individus dont 34.198 diabétiques de type 2 (DT2), le risque d'IC après un suivi de 5,5 ans était augmenté de 56% dans la population DT2 (p<0,0001). Par ailleurs, le diabète est un facteur de mauvais pronostic chez les patients atteints d'IC. Malgré son importance chez le patient diabétique, le risque et le pronostic en cas d'IC sont sous-évalués. Une étude a montré que, dans une population d'environ 400 patients diabétiques, suivis depuis au moins 5 ans, non connus pour avoir une IC, seulement 32% avaient une fonction ventriculaire gauche normale. D'une manière générale, le diabète est associé à une augmentation du risque de dysfonction ventriculaire gauche, tant diastolique que systolique. Les nouvelles techniques de mesure et de détection de l'IC diastolique, en particulier en utilisant le strain longitudinal global, devraient permettre de détecter précocement les patients asymptoma-

tiques, atteints d'IC.

L'enjeu actuel réside dans la détection précoce de l'IC infraclinique. Des travaux ont montré que les patients diabétiques qui présentent des anomalies au niveau de l'ECG et des marqueurs du BNP et de la CRP ont la probabilité la plus élevée d'avoir un événement CV. D'autres recherches ont permis d'identifier, sur base de données cliniques et écho-cardiographiques, des phénotypes cardiaques et de les associer à un pronostic. Dès lors, en associant divers marqueurs électrocardiographiques, biochimiques et écho-cardiographiques, il serait possible d'identifier les patients à très haut risque de mortalité CV et d'hospitalisation.

Un autre enjeu réside dans la prévention de l'IC chez le diabétique. Des nouveaux antidiabétiques oraux sont désormais disponibles, notamment les inhibiteurs du cotransporteur 2 sodium-glucose (iSGLT2), dont certains ont montré un bénéfice significatif sur les événements CV. Par ailleurs, tous ont montré une

réduction de la mortalité CV et des hospitalisations pour IC. Une étude récente en 'real life' a montré un bénéfice des iSGLT2 tant chez les patients avec ou sans antécédents de maladie CV. Une sous-analyse de l'étude DECLARE-TIMI 58 a révélé que chez les patients diabétiques, avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche réduite, la dapagliflozine diminuait le risque de mortalité CV et d'hospitalisation pour IC de 38%. L'étude DAPA-HF a montré que, chez les patients souffrant d'IC et ayant une fraction d'éjection réduite, le risque d'aggravation de l'IC ou de décès CV était plus faible chez ceux qui avaient reçu de la dapagliflozine vs placebo, indépendamment de la présence ou de l'absence de diabète. Enfin, l'étude EMPEROR-Reduced a révélé que, chez ces patients, l'empagliflozine a diminué de 25% les décès CV ou les hospitalisations pour IC.

Le Pr Frank Boccara conclut que la détection précoce de l'IC à un stade préclinique par ECG, biomarqueurs, échocoeur et IRM constitue aujourd'hui un enjeu majeur. Les iSGLT2 offrent de nouvelles perspectives en prévenant la survenue d'IC chez le diabétique ayant déjà une maladie CV et en améliorant le pronostic chez l'IC, qu'il soit ou non diabétique.

D'après une présentation du Pr Frank Boccara (Hôpital Saint Antoine, Paris), congrès SFD 2020.



# Efficacité du sémaglutide oral vs sitagliptine en fonction de l'HbA<sub>1c</sub> initiale et des antidiabétiques oraux associés

L'étude PIONEER 3 a démontré la supériorité du sémaglutide oral 7 et 14 mg par rapport à la sitagliptine 100 mg, du point de vue de l'amélioration du contrôle glycémique et de la perte de poids après 26 semaines de traitement, chez des patients atteints de diabète de type 2 (DT2). Le Pr Kamel Mohammedi et son équipe ont réalisé des analyses exploratoires pour évaluer l'intérêt du sémaglutide oral en fonction du taux initial d'HbA1C et des antidiabétiques oraux associés.

PIONEER 3 est une étude de phase Illa, internationale, multicentrique, en double aveugle et en groupes parallèles, d'une durée de 78 semaines. Cette étude a été menée chez 1.864 patients adultes souffrant de DT2, avec une  $HBA_{1c}$  entre 7,0 et 10,5%, traités par une dose stable de metformine avec ou sans sulfonylurées.

Les patients avaient été randomisés pour recevoir une fois par jour du sémaglutide oral, 3 mg (n = 466), 7 mg (n = 466), ou 14 mg (n = 465), ou de la sitagliptine, 100 mg (n = 467). Le sémaglutide était initié à 3 mg/j et augmentait toutes les 4 semaines, d'abord à 7 mg/j puis à 14 mg/j, jusqu'à ce que la dose déterminée soit atteinte.

Pour l'analyse exploratoire, les patients ont été répartis en sous-groupes en fonction de l'HbA₁c initiale (≤ 8%,  $8,0 - \le 9,0\%$ , > 9,0%), et du traitement initial par antidiabétiques oraux (metformine seule ou en association avec des sulfonylurées). Le principal critère d'évaluation était la variation de l'HbA<sub>1C</sub> entre l'inclusion et la semaine 26. Un second critère d'évaluation était l'obtention d'un objectif  $d'HbA_{1c} < 7\%$  à la semaine 26.

L'analyse a révélé qu'à la semaine 26, le sémaglutide oral 7 et 14 mg

a permis d'atteindre une diminution plus importante de l'HbA<sub>1C</sub> comparativement à la sitagliptine et ce, indépendamment de la valeur initiale de l'HbA<sub>1C</sub>. Cette tendance à diminuer de manière plus importante l'HbA<sub>1C</sub> sous sémaglutide 7 et 14 mg a également été observée quel que soit le traitement antidiabétique initial.

#### Objectif cible

L'obtention d'un objectif cible d'HbA < 7% était plus fréquente avec le sémaglutide 7 et 14 mg comparativement à la sitagliptine, et ce, indépendamment de la valeur initiale de de l'HbA1C. Les OR avaient tendance à être plus élevés pour les sous-groupes avec un taux initial d'HbA<sub>1C</sub> plus élevé. Cette tendance a également été observée indépendamment du traitement antidiabétique initial.

La proportion de patients ayant présenté au moins 1 effet secondaire était de 79,4%, 78,2%, 79,6% et 83,3%, et celle des arrêts de traitement en raison d'un effet secondaire était de 5,6%, 5,8%, 11,6% et 5,2% respectivement pour le sémaglutide 3, 7, 14 mg et la sitagliptine. Les nausées étaient les effets indésirables les plus fréquents sous sémaglutide 7 et 14 mg, et les nasopharyngites sous sémaglutide 3 mg et sous sitagliptine.

#### Conclusion

Les auteurs concluent que leurs analyses exploratoires confirment les résultats de l'étude PIONEER 3 et mettent en évidence le fait que la plus forte réduction de l'HbA1C et l'obtention d'un objectif cible d'HbA<sub>1c</sub> < 7%chez une proportion plus importante de patients sous sémaglutide 7 et 14 mg versus sitagliptine, sont indépendantes du taux initial d'HbA<sub>1C</sub> ou d'antidiabétiques oraux associés.

D'après une présentation du Pr Kamel Mohammedi (Université de Bordeaux, France), congrès SFD 2020.



Une grande diversité de messages diététiques est prodiguée aux patientes qui ont un diabète gestationnel (DG). Le groupe de travail de la SFD paramédical s'est lancé un objectif d'envergure: créer un référentiel pour harmoniser les pratiques.

Le groupe multidisciplinaire en charge du projet s'est non seulement axé sur la littérature scientifique mais également sur les pratiques actuelles au travers d'une enquête, pour proposer des recommandations qui sont en cours de rédaction.

Le référentiel inclut 3 objectifs:

#### 1. Couvrir les besoins nutritionnels de la femme enceinte.

Les besoins nutritionnels de la femme enceinte avec un DG sont identiques à ceux de la femme enceinte sans DG. Un apport minimal de 1.600 kcal/jour doit être respecté et ajusté en fonction de l'augmentation des besoins caloriques liés à la grossesse (+ 70 kcal/j au 1er trimestre, + 260 kcal/j au 2<sup>ième</sup> trimestre, et + 500 kcal/j au 3<sup>ième</sup> trimestre). Ces apports nutritionnels sont couverts à 50% par les glucides (jusqu'à 10% pouvant être apportés sous forme de produits sucrés), 35 à 40% par les lipides, et 10 à 15% par les protéines. En ce qui concerne les micronutriments, les besoins sont également identiques à ceux de la femme enceinte.

#### 2. Améliorer le contrôle glycémique afin d'éviter les comorbidités maternelles et fœtales.

La recherche a montré gu'une consommation de la valeur maximale des glucides n'est pas associée à des troubles métaboliques, et qu'une alimentation hypo-énergétique peut entraîner un faible poids à la naissance et une insulino-résistance à l'âge adulte. Une alimentation normoglucidique sera donc préconisée avec une répartition en 3 à 6 prises. Le fractionnement sera recommandé en tenant compte des habitudes de la patiente et de son profil glycémique. Le contrôle qualitatif implique quant à lui, de privilégier une alimentation à faible index glycémique et l'augmentation de la consommation de fibres et de légumes verts.

Les données scientifiques montrent qu'une alimentation normo-lipidique n'est pas associée à des troubles métaboliques et que la couverture des besoins en acides gras poly-insaturés est bénéfique pour le développement moteur et cognitif de l'enfant. Les données montrent en outre des effets positifs d'une alimentation riche en acides gras insaturés sur les glycémies à jeun et post-prandiale, la sensibilité à l'insuline, le poids de naissance du bébé et la prise de poids de la femme enceinte. Enfin, les effets des acides gras saturés sur l'insulino-résistance ont été démontrés dans le diabète de type 2.

#### 3. Education à la santé.

La sensibilisation aux recommandations visant à améliorer la santé est cruciale chez la femme qui a eu un DG. En effet, dans cette population spécifique, le risque de diabète de type 2 est augmenté de 50% à 10 ans, le risque de survenue d'un syndrome métabolique est multiplié par 2 à 5, et le risque de pathologie cardiovasculaire est multiplié par 1,7. L'allaitement maternel quant à lui, diminue le risque de diabète de type 2 de 40%

Outre ces recommandations, il est impératif de prendre en charge, non pas uniquement le DG, mais la femme enceinte qui souffre d'un DG. La communication doit être adaptée à chaque patiente en faisant appel aux outils pédagogiques appropriés et en faisant preuve d'empathie.

#### Référence:

D'après une présentation d'Hélène Louvet (Hôpital Lariboisière, Paris), congrès SFD 2020

Tresiba® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. Composition: One pre-filled pen contains 300 units of insulin 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 recom mended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be

ered 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 recom-

mended 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 moni-

toring 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 individ-

ual 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

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 prefilled 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 stens of 1 unit can be administered. With Tresiba 200 units/mL (not available in Luxembourg) a dose of 2-160 units per injection, in stens 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 tak ing 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 consid-

For patients with T1DM and T2DM insulin degludec [rDNA origin] injection A BASAL INSULIN WITH >42H DURATION OF ACTION1 GET HbA Tresiba® once daily: Successful reduction in HbA, 2,3 Significant 53% reduction of severe nocturnal hypoglycaemia vs insulin glargine U1004 ■ Flexible dosing time from day-to-day when needed 1\* LU19TSM00001 - January 2020

it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. Tresiba 100 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. Contraindications: Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is

hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. Very common: hypo-

glycaemia (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 lins, 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 read tions 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/ nharmacie-medicament/index html. Way of delivery: medical prescription. Marketing Authorisation (MA) holder: Novo Nordisk A/S Bansvaerd Denmark MA numbers: EU/1/12/807/004 (5 prefilled pen). Date of revision of the text: 11/2018. Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nord-

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



# Prévention ou guérison du diabète de type 1: espoir ou illusion?

Le Pr C. Mathieu (KU Leuven) fait le point, et nous emmène au seuil de la prévention du diabète de type 1 (DT1).

L'étude du DT1 est confrontée à de nombreux obstacles: une longue phase préclinique et un diagnostic souvent posé lorsque la masse de cellules  $\beta$  fonctionnelles ne permet plus de contrôler la glycémie, des exigences de sécurité élevées lors d'interventions chez l'enfant et l'adolescent. des modèles animaux imparfaits, une visualisation difficile des cellules β, et surtout, un manque de nouveaux biomarqueurs mesurables dans le sang.

Malgré ces difficultés, d'énormes progrès ont été faits du point de vue de la compréhension de la physiopathologie du DT1. Il s'agit d'une maladie dans laquelle le système immunitaire joue un rôle central. On sait également que les cellules β participent à leur propre destruction, qui est médiée par les lymphocytes CD4 et les lymphocytes CD8. Enfin, le processus auto-immun est associé à une prédisposition génétique.

Au cours des 10-15 dernières années, on a constaté une augmentation de l'incidence du DT1, surtout chez les enfants en dessous de 5 ans. «On a l'impression que le diabète de type 1 devient une maladie de plus en plus agressive», souligne le Pr Mathieu. Cela suggère qu'il y a des facteurs environnementaux qui seraient également impliqués: nutrition, toxines, changements dans le microbiome et

«On pense qu'au départ, les personnes qui ont une prédisposition au diabète de type 1, ne disposent pas d'un capital de 100% de cellules β normales». Ensuite, il y a une implication des déclencheurs et une diminution de la masse de cellules β qui n'est cependant pas linéaire, avec d'éventuelles périodes de rétablissement, et une grande variabilité entre les personnes. Il y a des patients chez qui le diagnostic est posé dans la première année de vie, et d'autres après 40 ans.

Diverses interventions de modulation immunitaire à court terme, même chez une personne avec un diagnostic récent de DT1, ont montré qu'il est possible d'arrêter temporairement la perte de cellules β fonctionnelles. Les interventions les plus efficaces sont celles qui ont été menées avec l'ATG (antithymocyte globulin) ou avec des anticorps dirigés sur les lymphocytes qui ont en surface des marqueurs CD3. A noter cependant que la réponse au traitement est hétérogène.

Chez la souris, les interventions d'induction de tolérance antigène-spécifigue doivent être combinées à une modulation du système immunitaire. Le concept a été testé et les résultats ont montré une guérison de 59% des souris avec une combinaison d'un anti-CD3 à faible dose et d'un antigène. Des essais sont en cours chez l'homme, en Belgique et aux USA.

Une autre approche serait de combiner la modulation du système immunitaire et la protection de la cellule  $\beta$ . Une recherche, dont les résultats seront présentés à l'EASD, a montré que l'association d'un anti-IL-21 et du liraglutide assure une protection temporaire.

Le Pr Mathieu conclut, «C'est une maladie hétérogène, on a besoin de biomarqueurs mais je crois que nous sommes au seuil de la prévention de cette maladie.»

#### Référence:

D'après une présentation du Pr Chantal Mathieu (KU Leuven), congrès SFD 2020.

«Au cours des 10-15 dernières années, on a constaté une augmentation de l'incidence du DT1, surtout chez les enfants en dessous de 5 ans.»



## Que nous révèle l'étude CORONADO?

Mars 2019: alors que la Covid-19 prend des allures de pandémie, le corps médical s'inquiète pour certaines populations à risque, notamment les diabétiques, dont on sait qu'ils présentent un risque accru d'infection.

CORONADO (Coronavirus SARS-CoV-2 and Diabetes Outcomes) est une étude observationnelle, multicentrique à l'échelle nationale, qui vise à identifier les caractéristiques cliniques et biologiques associées à la gravité de la maladie et au risque de mortalité chez les personnes diabétiques hospitalisées pour la Covid-19.

Les chercheurs ont recruté des patients adultes consécutifs, hospitalisés ou dont l'hospitalisation était prolongée en raison de la Covid-19, entre le 10 mars et le 10 avril 2020. Ces patients avaient reçu un diagnostic de diabète et/ou avaient une HbA<sub>1C</sub> hospitalière ≥ 6,5%. Les caractéristiques sociodémographiques, les antécédents liés ou non au diabète, le traitement habituel, la biologie à l'admission et l'évolution hospitalière dont les 'événements' jusqu'à 28 jours ont été collectés. Le critère de jugement principal (CJP) était un composite incluant l'intubation trachéale et/ou le décès. Les éléments du

critère composite ont été également étudiés séparément, de même que la sortie en vie (retour à domicile, EHPAD, transfert vers un autre centre).

Au total, les données de 2.796 patients ont été analysées. Après 7 jours, 532 patients (19%) avaient été intubés et 312 étaient décédés (11,2%), 574 patients ont pu rentrer chez eux (20,5%) et 130 patients ont été transférés vers un autre centre ou en SSR (4,6%). Après 28 jours, 556 patients (19,9%) avaient été intubés et 577 étaient décédés (20,6%), 1.404 patients ont pu rentrer chez eux (50,2%) et 473 patients ont été transférés vers un autre centre ou en SSR (16,9%).

Les chercheurs ont ensuite analysé les facteurs de risque du CJP à J7. Il s'est avéré que le sexe féminin (OR: 0,67; p<0,001) était un facteur protecteur, et que l'IMC était associé à un risque accru (OR: 1,21; p<0,001). Il n'y avait pas de surrisque associé à l'âge ni à

l'hémoglobine glyquée. L'analyse des antécédents a révélé que l'hypertension (OR: 1,29; p=0,016) et l'apnée du sommeil appareillée (OR: 1,37; p=0,021) augmentaient le risque. L'ensemble des traitements associés au diabète n'était pas associé à une augmentation du risque de présenter le CJP; en revanche, les inhibiteurs calciques (OR: 1,37; p<0,001) étaient associés à un risque accru, et les anticoaqulants (OR: 0,73; p=0,007) avaient un rôle protecteur.

Pratiquement toutes les variables biologiques à l'admission étaient associées à une augmentation du risque. L'analyse multivariée a révélé a que les facteurs de risque du CJP à J7 étaient l'IMC, le traitement par des inhibiteurs calciques, la dyspnée et le bilan biologique à l'admission.

Le décès à J28 était positivement associé à un âge plus avancé, à la présence d'une microangiopathie, à un traitement habituel par insuline, à un traitement par statines, à la dyspnée et à certains facteurs biologiques (ASAT, leucocytes et CRP élevés, plaquettes basses). Un traitement par metformine et l'ancienneté des symptômes était négativement associé à la mortalité.

Le retour à domicile ou en EHPAD à J28 était positivement associé au sexe féminin, à un traitement par la metformine et à l'ancienneté des symptômes. Il était négativement associé à un âge plus avancé, à la présence de microangiopathie, à un traitement par anticoagulants, à la dyspnée et à certains paramètres biologiques (Hb basse, ASAT, globules blancs et CRP élevés).

Ces données seront enrichies dans le futur par l'appariement avec les données de l'Assurance Maladie, et celles de 'CORONADO contrôle' dans une population non diabétique.

#### Référence:

D'après une présentation du Dr Matthieu Wargny (CHU Nantes), congrès SFD 2020.

# Le sommeil: un facteur de risque de diabète?

En raison du mode de vie actuel, le temps de sommeil dans la population générale s'est considérablement dégradé et constitue désormais un réel problème de santé publique. On peut dès lors se demander quels sont les effets du sommeil – et des troubles associés – sur le diabète. Le Pr Véronique Kerlan (CHU de Rennes) a fait le point sur la guestion.

L'association entre les troubles du sommeil et le risque de développer un diabète de type 2 (DT2) a été largement démontrée dans la littérature. Une méta-analyse de 36 études épidémiologiques, portant sur plus d'un million de personnes, a révélé qu'une durée de sommeil inférieure à 5h était associée à un risque accru de 50% de développer un diabète; si la durée est supérieure à 9h, le risque augmente de 36%. Des études prospectives sont arrivées aux mêmes conclusions: une méta-analyse a montré un risque minimal de développer un diabète pour un temps de sommeil aux alentours de 7,7h.

S'il est clair que le temps de sommeil joue un rôle dans le risque de développer un diabète, indépendamment de cela, la qualité du sommeil (les difficultés à rester endormi et les difficultés à s'endormir) constitue un facteur de risque tout aussi important. Au cours de la Nurses' Health Study, 133.563 infirmières ont été suivies. Parmi celles-ci, 6.407 ont développé un diabète. Leur risque relatif (RR) de développer un diabète en cas de troubles du sommeil vs sans trouble du sommeil était de 1,45 vs 1,22 après ajustement sur l'HTA, la dépression et l'IMC. Les infirmières ayant un travail posté, avec des horaires variables, avaient une augmentation du risque de près de 30% de développer un diabète,

«Une durée de sommeil inférieure à 5h était associée à un risque accru de 50% de développer un diabète.»

après ajustement sur divers facteurs. En comparaison, en cas de travail posté et de trouble du sommeil, le risque était multiplié par 2.

#### Le cas du syndrome d'apnées obstructives du sommeil (SAOS)

La prévalence du SAOS chez les personnes souffrant de DT2 est de 52 à 75% (contre +/-20% dans la population générale), avec un IAH (Indice d'Apnée Hypopnée) > 15 évènements/h chez 18 à 53% des patients. Selon les données du registre European Sleep Apnea Cohort, portant sur 6.616 participants, plus la sévérité du SAOS était importante, plus l'HbA<sub>10</sub> était élevée. La prévalence du DT2 était de 6% en cas de «non SAOS», de 14% en cas de SAOS léger, de 21% en

cas de SAOS modéré et de 28% pour la forme sévère. Une méta-analyse de 8 études (n=63.647) a montré que le risque de développer un diabète chez les patients souffrant de SAOS était multiplié par 2, et de 49% après ajustement sur l'âge, le sexe et l'IMC.

Une publication récente (Diabetes Care, août 2020), portant sur 3.667 patients DT2 souffrant de SAOS vs 10.450 patients DT2 sans SAOS, a montré qu'il y avait plus de risque de développer des complications (problèmes CV, insuffisance coronaire, insuffisance cardiague, neuropathies, insuffisance rénale) chez les patients atteints à la fois de DT2 et de SAOS

Les troubles du sommeil favorisent le syndrome métabolique et le développement du diabète. Ils doivent donc être évalués comme les facteurs de risque classiques de diabète, au même titre que l'IMC et les antécédents familiaux de diabète.

La recherche de troubles du sommeil. y compris la recherche d'un SAOS doit être systématique chez les patients diabétiques.

#### Référence:

D'après une présentation du Pr Véronique Kerlan (CHU de Rennes), congrès SFD 2020.

#### Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

Semper Luxembourg est associé depuis 2013 à Mediquality Luxembourg pour offrir tous les jours une actualité médicale et socio-professionnelle aux médecins et pharmaciens luxembourgeois.

Au sommaire:

- l'actualité médicale luxembourgeoise et interna-
- la couverture des grands congrès internationaux
- plus de 40 Topic Centers par pathologie
- l'agenda des congrès et événements médicaux
- mais aussi des dossiers spéciaux, des modules de e-learning, etc.







**Dr Eric Mertens** Rédacteur en Chef de Semper Luxembourg & Editorial Director de Mediquality Benelux

DIAMICRON® 60 mg

les diabétiques de type 2

HbA1c<sup>2</sup>
- 8.0%
- 7.5%
- 7%

1. RCP. 2. Adapté de American Diabetes Association. Diabetes Care 2018 ; 41 (Suppl1) : S55-S6

DEMONDATION DI MICRO-AMERICA (Exporte Exposer) Extracte (Compress A) Extraction modifies Controlled (1) (a) Compress allowed the readility of several greater of the case of 140 AC Compress position of a selection of produce at a selection produce as on a cost pas self-seater pour determinant produces of the control of the compress of the control of a selection produces as on a cost pas self-seater pour determinant produces of the control of the control

22 RUE GANNER, 92200 NEULLY SUR SEINE CEDEX. France. NUMERO(s) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: 338 107-20 434009 338 107-2 6: 15 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium), 338 323-4 no 34009 338 22-2 1 no 5000 338 108-2 no 34009 338 234 n



©Janssen-Cilag NV – CP-145640 – 19-mar-2020 – vu/er Luc Van Oevelen, Antwerpseweg 15-17,

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétamine équivalent à 28 mg d'eskétamine. FORME PHARMACEUTIQUE: Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. Indications thérapeutiques: Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés

Spravato PP 6% TVA incl.
28 mg solution pour pulvérisation nasale en demande

résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. Posologie et mode d'administration: La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Sprayato est destiné à être autoadministré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Sprayato et une période d'observation postadministration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. Évaluation avant traitement: Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant recu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. Observation post-administration: La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle. Jes patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. Posologie: Les recommandations posologiques pour Spravato sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes > 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être réquilièrement réexaminée. Tableau 2 : Posologie recommandée pour Sprayato chez les adultes  $\geq$  65 ans. Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg. 56 mg. ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9:28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement: Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. Corticoïdes par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale; Il doit être conseillé aux patients avant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. Séance(s) de traitement manquée(s): Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de Spravato peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique. Populations particulières: Patients âgés (65 ans et plus): Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mo doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. Origine ethnique: Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétamine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance. Tableau 3: Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes d'origine japonaise: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1:28 mg. Doses suivantes:28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. Mode d'administration: Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétamine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration. aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives: En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. Contre-indications: - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques); - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Evénement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %), une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %). Liste des effets indésirables: Les effets indésirables rapportés avec l'eskétamine sont listés dans le tableau cidessous. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/100) ; peu fréquent (≥ 1/10 000 à < 1/1000) ; rais rare (≥ 1/10 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes: Fréquence: Effet indésirable. Affections psychiatriques: Très fréquent: dissociation. Fréquent: humeur euphorique, agitation, anxiété, illusion, irritabilité, crise de panique, altération de la perception du temps, hallucinations y compris hallucinations visuelles, déréalisation. Affections du système nerveux: Très fréquent: sensation vertigineuse, céphalées, dysqueusie, somnolence, hypoesthésie. Fréquent: altération mentale, tremblements, léthargie, dysarthrie, paresthésie, sédation. Affections oculaires: Fréquent: vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: Très fréquent: vertiges. Fréquent: hyperacousie, acouphène. Affections cardiaques: Fréquent: tachycardie. Affections vasculaires: Fréquent: hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: Fréquent: inconfort nasal, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastrointestinales: Très fréquent: nausées, vomissements. Fréquent: bouche sèche, hypoesthésie buccale. Peu fréquent: hypersécrétion salivaire. Affections de la peau et du tissu souscutané: Fréquent: hyperhidrose. Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent: pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Sensation d'état anormal, sensation d'étriété, sensation de modification de la température corporelle. Investigations: Fréquent: pression artérielle augmentée. Description d'effets indésirables sélectionnés: Dissociation: La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétamine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2%). Ces effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, autolimitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. Sédation/Somnolence: Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs disparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. Modifications de la pression artérielle. Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétamine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. Troubles cognitifs et troubles de la mémoire: Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétamine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fill du temps et les performances cognitives sont restées stables. Symptômes des voies urinaires: Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétamine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétamine par rapport aux patients prenant le placebo. Déclaration des effets indésirables suspectés: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax: (+33) 3 83 65 61 33, E-mail: crpv@chru-nancy,fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél.: (+352) 2478 5592; Fax: (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@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: JanssenCilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale). MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION: 18/12/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson Johnson



# Les neuro-atypiques dans une société de contrôle

Du 30 août au 30 septembre 2020, la Neurodiversité-France et la Neurodiversité-Québec se sont associées pour organiser un collogue en ligne intitulé «Diversités cognitives et échecs: une histoire de relations». Seize conférenciers internationaux ont ainsi pris part aux interventions autour des intelligences atypiques. L'objectif ? Relayer les points de vue d'experts sur les questions d'apprentissage et d'éducation, de l'image sociale et sociétale ou encore d'inclusion. Retour sur l'intervention d'Hugo Horiot, comédien, écrivain et conférencier français. Lui-même neurodiverse, il est régulièrement sollicité par les institutions européennes à titre d'expert sur la thématique de la Neurodiversité...



Céline Buldgen

Par le passé, l'image de l'autisme a souvent été vue de manière négative, dévalorisée voire même parfois diabolisée. Qu'en pensezvous?

Hugo Horiot: «Lorsque vous êtes catégorisé en tant qu'autiste - et c'est le cas aussi pour d'autres minorités cognitives que ce soit la dyslexie, la dyspraxie, le TDAH, la précocité... vous êtes vu comme une déviance ou une erreur de la nature par rapport à cette notion arbitraire de norme à laquelle vous ne correspondez pas. En étant étiqueté parmi ces catégories minoritaires, vous allez être confronté à des difficultés, notamment en lien avec vos droits fondamentaux (se déplacer, accéder à un enseignement scolaire ou à un travail...) et avec la façon dont vous allez être perçu. La question de l'atypisme est souvent vu par les gouvernements ou par les organismes qui doivent s'en occuper comme «un problème à résoudre». Les personnes neurodiverses sont «toutes sortes d'herbes folles qui dépassent de la haie autour du jardin

et qu'il va falloir tailler pour avoir le contrôle de la haie. » Bien sûr, il s'agit d'une tendance générale qui va bien au-delà de la question de l'atypisme: nos sociétés actuelles sont devenues des sociétés de contrôle et vont le devenir de plus en plus. Le contexte national aujourd'hui est en train d'accélérer cela. Pour une guestion de crise sanitaire, nous sommes prêts à accepter des règles qui auraient été inconcevables quelques mois auparavant. La porte ouverte à l'accélération de l'emprise de cette société de contrôle est entrain de se créer.»

A-t-on pu voir une amélioration du regard porté sur l'autisme depuis ces 15 - 20 dernières années en France?

Hugo Horiot: «Aujourd'hui, les politiques appuient énormément leurs discours sur des concepts tels que «le changement de paradigme» ou «la création d'une société inclusive». On parle donc beaucoup aujourd'hui d'école inclusive, sauf que dans les faits, on ne fait que perdurer voire

même renforcer les dispositifs spécialisés pour les populations dites «atypiques». Je m'explique. Pour éviter la réforme de l'enseignement - qui est pratiquement irréformable en France on en vient à créer des classes spécialisées, dans lesquelles on va mettre les «bizarres» entre eux. Ils sont soustraits au regard des autres et sont mis sur une voie de garage. Certes, ils vont davantage se comprendre mais ils vont évoluer en vase-clos, dans ce que l'on peut appeler un «milieu protégé». Malheureusement, ce milieu protégé «protège» aussi des opportunités que les personnes auraient pu avoir et restreint leurs possibilités voire même leur destinée. Si, aujourd'hui, vous êtes détecté en tant que personne atypique, ce n'est pas forcément une très bonne chance pour vous. Cela dépend quelles sont les intentions des personnes qui sont en face. Malheureusement, il vaut mieux le plus souvent - même si c'est très coûteux en énergie - ne pas être détecté en tant que tel et se fondre dans la masse, le temps de pouvoir prendre sa place dans le monde.»



Il faut quand même souligner que l'on parle de plus en plus de la neurodiversité, aujourd'hui...

Hugo Horiot: «Oui, et c'est une très bonne chose. Évidemment, comme dans toute inspiration, comme dans tout mouvement, il y a aussi des dérives qui y sont associées. De plus en plus de personnes vont vouloir aujourd'hui se revendiguer en tant que tel. Vous allez tomber sur des personnes qui ne sont pas à proprement parlé neurodiverses, et vont se revendiguer en tant que tel, parce que cela va soudain leur permettre de mettre une excuse sur les choses qu'elles ont ratées dans leur vie. Vous avez aussi des personnes neurodiverses qui veulent revendiquer leur identité cognitive. À l'ère de la société de contrôle, tout ce que vous exhibez sur les réseaux sociaux, écrivez en dehors de la sphère privée - et parfois même dans la sphère privée - laisse une trace indélébile. Les personnes s'enferment dans cette identité de «neuro-atypiques», et qui est en plus celle d'une population qui, de la part de diverses autorités - que ce soit les entreprises, les autorités privées ou gouvernementales - font l'objet d'une attention accrue de volonté de contrôle. C'est là où j'aurai tendance à mettre en garde les personnes qui découvrent leur neurodiversité. Elles doivent faire attention à ce qu'elles disent, à qui elles vont le dire, à la manière dont elles vont le présenter. Quand on vient d'avoir une information, qui permet enfin de mieux se comprendre, on peut avoir tendance à ne pas se méfier et à l'extérioriser rapidement parce que cela fait partie du processus de construction. Mais elles risquent par la même occasion de tomber dans une forme involontaire de suicide social. Si vous avez une étiquette de neuroatypique et que l'on vous voit avant tout comme une personne neuroatypique, vous aurez aussi beaucoup d'autres portes qui vont se fermer et vous pourrez vous autosaboter dans différents projets que vous auriez pu avoir. Je mettrai donc en garde les personnes concernées de se définir avant tout comme neuroatypique. On ne peut se définir uniquement que par son identité cognitive.»

#### Et ne parlons pas de l'eugénisme...

Hugo Horiot: «L'eugénisme continue à se pratiquer en France. L'hôpital Américain de Paris a mis en place des tests assez décriés et peu fiables censés détecter l'autisme chez le foetus in utero et propose de pratiquer des IVG en cas de confirmation de l'autisme. C'est tout un débat, bien sûr, mais il y a de grandes chances que, pour l'autisme, il se produise la même procédure que pour la trisomie 21 (Syndrome de Down) qui, une fois détectable aujourd'hui, fait l'objet d'un IVG dans 99% des cas. Beaucoup d'argent est mis dans ce sens-là et cela pose des guestions, notamment des questions éthiques: «Quel type de société voulons-nous ? Où met-on la limite ?», «L'autisme étant considéré comme une erreur de la nature, peuton permettre d'enclencher ou pas ce processus d'IVG ?»... Que ce soit sur le plan économique ou sur la volonté

de contrôle, on se dirige vers ca. C'est déjà en train de se mettre en place. Et même si le politique parle aujourd'hui d'inclusion, etc. Si vous leur demandez de se prononcer sur cette question-là, vous verrez que vous aurez très peu de réponses. D'ailleurs les loi bio-éthiques sont votées dans ce sens-là progressivement, et quand arrivera la question de l'autisme détectable in utero, je ne vois pas pourquoi on aurait quelque chose de différent par rapport à ce que l'on a avec le Syndrome de Down. Et ce sera pareil pour toutes les neurodiversités. Je peux paraître un peu pessimiste, mais je crois que c'est vers là où l'on va au nom du progressisme.»

Nous aimerions tous vivre dans une société équitable où chacun peut être lui-même sans gêner autrui. Pensez-vous que cette aspiration doit venir de la société elle-même ou doit-on attendre que l'état statue au niveau officiel?

**Hugo Horiot:** «Je pense que pour toute évolution importante, que ce soit sur ce plan-là ou sur n'importe quel autre plan, il ne faut surtout rien attendre de l'état ou d'un quelconque gouvernement. Ce sont les initiatives individuelles qui vont émettre des propositions et les mettre en oeuvre. Comme dans toute révolution, ces propositions vont d'abord être moquées au début, elles vont être perçues comme étant dangereuses et ce n'est que bien plus tard qu'elles paraîtront évidentes. Cela prend du temps de faire sauter les verrous. Géographiquement, certains pays sont plus avancés que d'autres en la matière. Sur le plan scolaire, par exemple, on entend souvent parler des pays du nord de l'Europe, en particulier des modèles suédois ou finlandais qui semblent assez intéressants. Ces pays ont pensé l'école comme un environnement modulable en faveur d'un maximum de diversités cognitives. Dans les classements de l'OCDE, ces systèmes scolaires sont effectivement classés parmi les meilleurs au niveau de l'épanouissement de l'élève, des trajectoires personnelles ou encore du bienêtre des enseignants.»



# Imfinzi® (durvalumab) dans le cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (CBPC-SE)

C'est une nouvelle indication, et non des moindres, qui s'ouvre pour Imfinzi® (durvalumab, laboratoires AstraZeneca), suite aux résultats de l'étude de phase 3 CASPIAN.

La publication, par le Lancet, en octobre 2019, des résultats de l'étude de phase 3 CASPIAN a apporté un important espoir pour le traitement du cancer bronchique à petites cellules de stade étendu (extensive-stage small cell lung cancer, ES-SCLC).1 En effet, l'étude CASPIAN révélait que le durvalumab améliore de façon significative la survie globale (SG) des patients qui n'avaient jamais été traités pour cette maladie.

Dans l'étude CASPIAN, le traitement par le durvalumab en association avec quatre cycles de chimiothérapie standard (étoposide avec cisplatine ou carboplatine) a entraîné une amélioration statistiquement significative et cliniquement importante de la SG comparativement à la chimiothérapie standard comprenant un nombre maximal de six cycles et une irradiation crânienne prophylactique (ICP) facultative.

Comme l'a souligné le Dr. Thorsten Oliver Goetze (Institute of Clinical Cancer Research, University Cancer Center, Frankfurt) dans un éditorial d'accompagnement dans le Lancet à l'occasion de la publication des résultats de l'étude CASPIAN, les attentes des cliniciens sont élevées dans le cancer du poumon.

Le cancer du poumon est en effet le cancer le plus fréquemment diagnostiqué (11,6% de l'ensemble des cancers) et représente la première cause de mortalité par cancer (18,4% des décès dus au cancer).1 Parmi ces cancers du poumon, environ 15% sont des cancers du poumon à petites cellules, et 60 à 70% de ceux-ci ont atteint le stade de cancer du poumon à petites cellules de stade étendu lors du diagnostic initial.4,5

Depuis plus de vingt ans, le traitement de référence du ES-SCLC était une chimiothérapie à base de platine (carboplatine ou cisplatine) en combinaison avec l'étoposide. Hélas, malgré des taux de réponses au traitement de 60-65%, le pronostic dépasse rarement 10 mois. 6,7,8,9

#### **Anticorps monoclonaux:** l'arsenal s'élargit

L'avènement des anticorps monoclonaux tels que l'atézolizumab et le durvalumab dans l'arsenal thérapeutique du CBPC-SE ouvre donc de nouvelles perspectives pour les cliniciens.

Et le durvalumab, en particulier, présente de sérieux atouts sur le plan de l'efficacité et de la qualité de vie:

- en termes d'efficacité, le durvalumab est la seule immunothérapie enregistrée démontrant à la fois un bénéfice de survie globale et une amélioration des taux de réponse, jusque deux ans, par rapport à la chimiothérapie, et ce dans l'ensemble des sous-groupes de patients:
- en termes de qualité de vie, le durvalumab est le seul traitement offrant une amélioration de la qualité de vie et du délai avant dégradation par rapport à la chimiothérapie standard, pour tous les symp-

tômes investigués, tout en offrant un profil de sécurité similaire;<sup>11</sup>

- le durvalumab est la seule immunothérapie enregistrée en combinaison avec l'étoposide et tant le carboplatine que le cisplatine, ce qui offre au praticien la flexibilité du choix de la chimiothérapie à base de platine:
- le durvalumab est la seule immunothérapie avec une dose d'entretien toutes les 4 semaines.10

#### **Durvalumab:** plus simple pour le médecin et pour le patient

L'étude CASPIAN et les données présentées lors de l'ASCO 2020 constituent des preuves supplémentaires que l'immunothérapie en association au cisplatine/carboplatine plus étoposide est le nouveau traitement de référence pour le traitement de première ligne du CBPC-SE.

Le durvalumab est indiqué dans le traitement du CBPC-SE en combinaison avec l'étoposide et le cisplatine ou le carboplatine, au libre choix de chaque praticien, en fonction de ses préférences et de son expérience individuelle.10

Le schéma de traitement du durvalumab est le suivant:

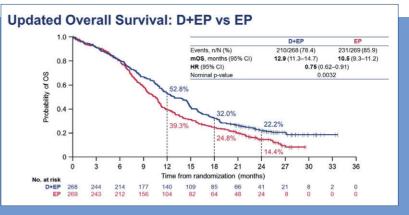
- 4 cycles de traitement à trois semaines d'intervalle par le durvalumab combiné au traitement classique par cisplatine/carboplatine plus étoposide;
- après ces 4 cycles, arrêt du traitement par cisplatine/carboplatine plus étoposide et poursuite du traitement par le durvalumab seul à raison d'une administration toutes les 4 semaines.

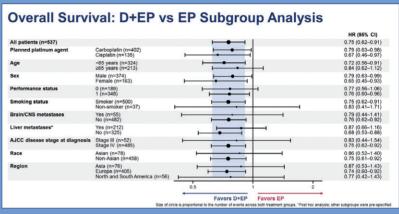
Dr R. Dehesbaye

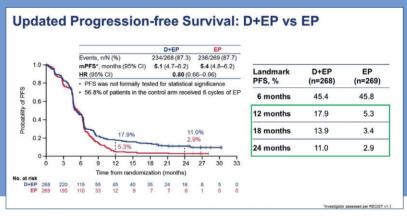
mortalité a été réduit de 25% et la SG médiane a été de 12.9 mois chez chez 32,0% des patients, qui étaient rapie comparativement à 24,8% des patients traités par la chimiothérapie maintenu jusque 2 ans (22,2% comparativement à 14.4%).

tous les critères d'évaluation de l'efficeux recevant la chimiothérapie stan-

À 24 mois, la survie sans progression augmenté de 10,3% (67,9% comparativement à 58,0%) et la durée de la comparativement à 3.9%)







#### Références:

- 1. Luis Paz-Ares et al., for the CASPIAN investigators. Durvalumab plus platinumetoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. The Lancet. Published online October 4, 2019.
- 2. Luis Paz-Ares et al., Presented at ASCO 2020
- 3. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBO-CAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries CA Cancer J Clin 2018; 68:
- 4. Oronsky B, Reid TR, Oronsky A, Carter CA. What's new in SCLC? A review. Neoplasia 2017; 19: 842-47.

- 5. Wang S, Tang J, Sun T, et al. Survival changes in patients with small cell lung cancer and disparities between different sexes, socioeconomic statuses and ages. Sci Rep 2017; 7: 1339.
- 6. National Comprehensive Cancer Network. NCCN clinical practice guidelines in oncology: small cell lung cancer, version 2.2018. https://www.nccn.org/ professionals/physician\_gls/default.aspx (accessed Sept 13, 2019).
- 7. Stahel R, Thatcher N, Früh M, et al. 1st ESMO Consensus Conference in lung cancer; Lugano 2010: small-cell lung cancer. Ann Oncol 2011; 22: 1973-80.
- 8. Farago AF, Keane FK. Current standards for clinical management of small cell lung cancer. Transl Lung Cancer Res 2018; 7: 69-79.
- 9. Socinski MA, Smit EF, Lorigan P, et al.

Phase III study of pemetrexed plus carboplatin compared with etoposide plus carboplatin in chemotherapy-naive patients with extensive-stage small-cell lung cancer. J Clin Oncol 2009; 27: 4787-92.

- 10. SmPC Imfinzi®, latest version.
- 11. Goldman JW, Garassino MC, Chen Y, Özgüroglu M, Dvorkin M, Trukhin D, Statsenko G, Hotta K, Ji JH, Hochmair MJ, Voitko O, Havel L, Poltoratskiy A, Losonczy G, Reinmuth N, Patel N, Laud PJ, Shire N, Jiang H, Paz-Ares L, Patient-reported outcomes with first-line durvalumab plus platinumetoposide versus platinumetoposide in extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomized, controlled, open-label, phase III study, 🗟 Lung Cancer (2020), doi: https://doi. ♀ org/10.1016/j.lungcan.2020.09.003



Les essais cliniques permettent d'évaluer de nouveaux traitements ou associations de médicaments (contre la maladie ou ses effets secondaires), comparés dans certains cas aux traitements existants, de nouvelles façons de les administrer (par comprimés plutôt que par injection, par exemple), de nouvelles techniques de traitement (nouveau type d'opération chirurgicale ou de radiothérapie, par exemple) ou tout simplement de nouvelles approches thérapeutiques ou de nouvelles modalités de soins.

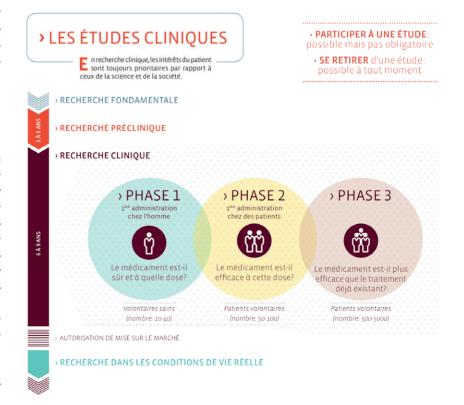
Ces études sont indispensables pour faire progresser et améliorer la prise en charge des patients et de leur maladie et, en conséquence, leur parcours de soins.

#### Les bénéfices pour les patients

Dans certains cas, la participation à un essai clinique offre l'accès à des traitements innovants qui n'ont pas encore reçu l'autorisation de mise sur le marché et ne sont donc pas accessibles autrement. En effet, avant de proposer de nouveaux traitements à tous les patients concernés, il est impératif de prouver que ces nouveaux traitements sont efficaces et bien tolérés.

D'autres essais cliniques peuvent porter sur de nouvelles techniques de diagnostic (nouveau test de dépistage, par exemple) ou de prévention.

La participation des malades à des



#### Je participe à un essai clinique, je fais avancer la recherche!

#### Pourquoi participer?

- Pour participer au progrès de la médecine : sans recherche clinique, pas de nouveaux traitements. Avant d'être disponibles en pharmacie, tous les médicaments doivent être testés chez l'homme afin de s'assurer de leur efficacité et de leur sécurité d'emploi
- Pour augmenter les connaissances médicales
- Pour participer au progrès de la recherche en donnant gratuitement mes échantillons biologiques (sang, urine,...)

#### **Comment participer?**

Information: Mon médecin m'a parlé d'une étude clinique et je corresponds aux critères de sélection du protocole ou bien j'ai entendu parler d'un projet incluant des volontaires sains

<u>Décision</u>: Si j'ai bien compris les enjeux de la recherche et que j'accepte de participer, je signe un consentement libre et éclairé (je peux retirer mon consentement à tout moment sans conséquence sur ma prise en charge)

#### <u>Suivi:</u>

- En plus de mon suivi standard, des examens additionnels et un suivi personnalisé peuvent m'être proposés
- Aucun coût additionnel lié à ces examens ne sera à ma charge

<u>Risques:</u> De nombreuses mesures sont prises pour limiter les risques et assurer ma sécurité

<u>Confidentialité:</u> Mes données personnelles et médicales seront traitées de façon confidentielle

#### Qui assurera mon suivi dans l'étude?

Je serai étroitement suivi par mon médecin habituel ou un médecin spécialiste

Le CIEC (Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique du *Luxembourg Institute of Health*) m'accompagne dans chaque étape de l'étude:

- Des infirmier(e)s de recherche qualifié(e)s assureront le déroulement des visites
- Je serai en contact avec des secrétaires du CIEC pour prendre certains RDV spécifiques à l'étude

Pour toute question: contacter le CIEC au 26 970 800, infoCIEC@lih.lu

essais cliniques est une contribution indispensable à la découverte de nouveaux traitements et de nouvelles stratégies qui pourront bénéficier à un grand nombre de patients.

Les progrès actuels réalisés en médecine, notamment dans les traitements contre le cancer, sont aussi le fruit de la recherche clinique. Les essais cliniques sont menés avec rigueur et méthode en respectant les législations en vigueur et en suivant les recommandations nationales et internationales ainsi que les principes éthiques. Ils sont ainsi garants d'un bon niveau de preuve scientifique.

Cependant, il reste encore de nombreuses situations qui démontrent l'incertitude et l'insuffisance des thérapeutiques actuelles. De nombreux progrès restent donc à être accomplis, tant dans la recherche de nouveaux traitements que dans l'élaboration de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Il faut aussi noter que les personnes qui ont participé à une recherche dans le cadre d'un essai clinique peuvent demander à être informées, à l'issue de cette recherche, de ses résultats alobaux.

Les études cliniques contrôlées et randomisées (RCT explicatives) sont considérées comme la méthode de choix dans l'acquisition de preuves fiables sur les interventions médicales. La plupart des RCTs vise à montrer l'efficacité de nouveaux traitements. Les conditions des RCTs sont généralement optimisées afin d'augmenter leur validité par le choix sélectif de la population de patients, de la comparaison avec un placebo, alors que dans la pratique ce n'est pas une option. Les RCTS révèlent ainsi quelques difficultés comme par exemple une durée du suivi trop courte (moins de six mois), la comparaison avec un placebo et le fait de ne pas inclure une plus large population de patients, (les patients âgés avec comorbidités et polymédication, sont souvent exclus des RCTs).

# Pourquoi les essais pragmatiques ?

L'objectif de ces essais est d'évaluer «l'intérêt» d'un traitement ou d'une



Photo prise avant la pandémie.

stratégie thérapeutique dans des conditions réelles de prescription.

Les essais pragmatiques s'adressent à tous les patients/médecins représentatifs de la population ciblée avec des critères d'inclusion/exclusion plus larges utilisant un traitement usuel dans les conditions usuelles avec un suivi usuel des participants.

Un outil a été spécialement conçu pour mener et classifier correctement les RCTs pragmatiques: *PRECIS* - *PRagmatic Explanatory Continuum Indicator Summary*<sup>1</sup>. Les directives CONSORT ont en outre été adaptées comme ligne directrice pour le rapport de ce genre d'études<sup>2</sup>.

#### Perspectives pour le futur

Les décisions thérapeutiques prises au jour le jour ne reposent pas toujours sur les évidences ou n'ont pas toujours été validées dans les conditions réelles dans lesquelles elles sont prises. Etant donné que les actes médicaux sont enregistrés sur des supports électroniques (de plus en plus de manière uniforme), les RCTs pragmatiques devraient donc pouvoir être menés avec la collaboration, voir participation des médecins, généralistes et spécialistes, pharmaciens ainsi que tous les autres acteurs de soins de la première ligne. Ces études pragmatiques doivent toutefois remplir certaines conditions et être réalisables dans la pratique sans perturber l'activité quotidienne. Le suivi et les instruments de mesure devraient finalement déjà faire partie de la routine. Voilà sans aucun doute une opportunité pour le futur.

#### Sources

- 1. http://www.precis-2.org
- 2. http://www.consort-statement.org/extensions/overview/pragmatic-trials



#### Principales différences entre RCTs explicatives et RCTs pragmatiques

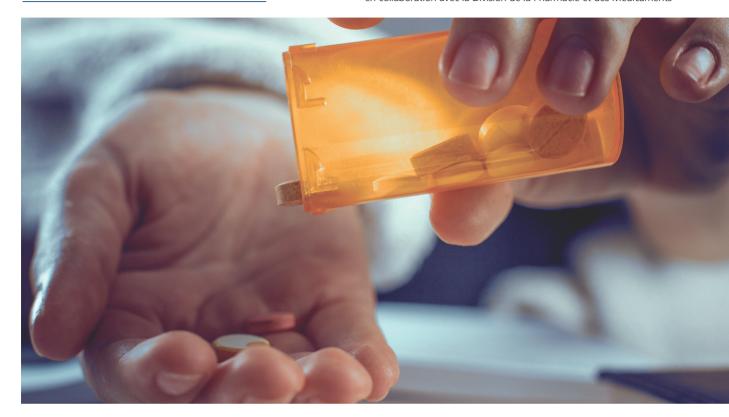
|                                     | RCT explicative  | RCT pragmatique   |  |  |
|-------------------------------------|--|---|--|--|
| Question de recherche               | Efficacité: l'intervention est-elle efficace ?   | Performance : l'intervention est-elle efficace dans la pratique habituelle ?  |  |  |
| Contexte                            | Milieu idéal, le plus souvent centres d'expertise tels que les hôpitaux.   | La pratique normale (première ligne).   |  |  |
| Participants                        | Forte présélection avec de nombreux critères d'exclusion, ayant pour but de garder un groupe où l'effet sera maximal et les effets indésirables minimaux.                                | Faible présélection en dehors de l'indication clinique<br>pour l'intervention, donc, par exemple, incluant des<br>patients âgés avec comorbidités et polymédication.  |  |  |
| Intervention et comparateur         | L'intervention est stricte et rigoureusement suivie, y compris l'observance du traitement par le patient. Le comparateur est souvent un placebo et parfois le traitement standard.       | Intervention flexible qui tient compte de la pratique habituelle. Le comparateur est souvent la prise en charge habituelle.   |  |  |
| Critères de<br>jugement<br>et suivi | Critères de jugement souvent à court terme, critères<br>de substitution et intermédiaires. Plus grande fré-<br>quence des mesures et utilisation d'instruments de<br>mesure spécifiques. | Critères de jugement directement pertinents pour les participants, les professionnels de la santé, les responsables politiques et la société. Le suivi et les instruments de mesure sont adaptés à la pratique quotidienne. |  |  |
| Analyse                             | Analyse en intention de traiter, mais aussi analyse par<br>protocole ou analyse de tous ceux qui ont parfaite-<br>ment respecté le traitement.   | Uniquement analyse en intention de traiter, sans te-<br>nir compte du respect du traitement par le patient.   |  |  |
| Pertinence<br>pour la<br>pratique   | Indirectement pertinent: le plus souvent peu conforme<br>avec les besoins de la pratique; pas directement ex-<br>trapolable à tous les patients de la première ligne.                    | Directement pertinent: immédiatement extrapo-<br>lable et applicable dans l'environnement où l'étude<br>est menée.  |  |  |

Source : Quelle est la grande particularité des essais cliniques pragmatiques ? Barbara Michiels, Vakgroep Eerstelijns- en Interdisciplinaire Zorg, Centrum voor Huisartsgeneeskunde, Universiteit Antwerpen





Une rubrique originale de Semper Luxembourg en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments



# Psychotropes et stupéfiants: des médicaments pas comme les autres

Pour tous les acteurs de la prescription, de la distribution et de la délivrance des médicaments, les stupéfiants et les psychotropes, notamment utilisés dans le traitement de la douleur, en anesthésie ou dans le traitement de l'anxiété ou de l'insomnie, occupent une place à part. Aperçu des définitions à connaître et des spécificités, au Luxembourg comme en Europe.

#### **Définitions**

Les stupéfiants et les psychotropes peuvent être définis comme des substances psychoactives pouvant, dans le cadre d'un usage détourné, faire l'objet de pharmacodépendance ou d'abus.

La pharmacodépendance se caractérise par le désir obsessionnel de se procurer et de s'administrer une substance. L'abus de substances psychoactives se définit comme l'utilisation excessive et volontaire, permanente ou intermittente ayant des conséquences préjudiciables sur la santé physique ou psychique.

Plus précisément, un psychotrope est une substance chimique qui agit sur le système nerveux central en induisant des modifications de la perception, des sensations, de l'humeur ou de la conscience.

#### Classification internationale

Au niveau international, les stupéfiants et les psychotropes figurent sur des listes créées par des conventions établies dans le cadre des Nations Unies. Dans la plupart des pays, la réglementation reprend cette classification et précise par ailleurs les substances nécessitant une surveillance particulière au niveau national.

Le classement repose sur une évaluation du potentiel d'abus et de dépendance, et du risque pour la santé publique au regard de l'intérêt thérapeutique.

L'objectif de ces dispositions est de limiter l'usage des stupéfiants et des psychotropes aux seules fins médicales et scientifiques et d'encadrer leur utilisation afin d'éviter tout abus ou détournement vers le trafic illicite.

# Luxembourg: rôle et missions de la DPM

Le Grand-Duché de Luxembourg est l'un des 154 pays signataires des conventions internationales sur les stupéfiants et psychotropes. A cette fin, au sein de la Direction de la santé, la DPM (Division de la Pharmacie et des Médicaments) collabore avec tous les acteurs du terrain pour assurer la bonne distribution et le bon usage des stupéfiants, et pour éviter la fuite de substances vers le marché illicite.

La liste des intervenants est large et comprend évidemment les pharmacies de ville et pharmacies hospitalières, les grossistes pharmaceutiques, le Laboratoire National de Santé (LNS), pour les réactifs à des fins de toxicologie clinique et analytique, ou encore l'Université du Luxembourg (UdL), pour les réactifs à des fins de recherche, mais cette liste est loin d'être exhaustive (voir figure).

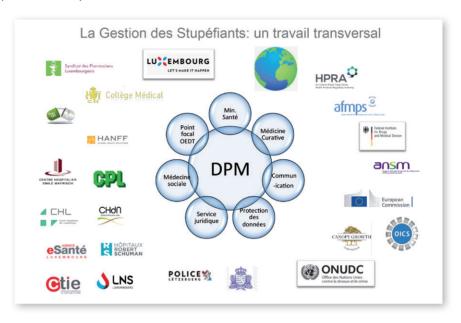
# Responsabilités de la DPM en matière d'importation des stupéfiants

Comme évoqué plus haut, c'est à la DPM qu'il revient de communiquer chaque année à l'OICS les données sur les quantités de drogues requises, fabriquées et utilisées au niveau du Luxembourg, ainsi que les quantités saisies par la police et les agents des douanes. Ce reporting permet à l'OICS de contrôler les échanges entre les pays et la consommation des stupéfiants au niveau national.

Au niveau international, la DPM a également des échanges avec les autorités compétentes des pays voisins pour assurer l'efficacité et la sécurité des processus d'importation, et coordonner l'application des best practices. L'importation des stupéfiants est un processus lourd et complexe (voir schéma ci-contre), mais essentiel au contrôle international du circuit des stupéfiants. Un des enjeux importants est à cet égard la digitalisation du circuit administratif des stupéfiants.

# Implication dans la prise en charge de la toxicomanie

La DPM est étroitement impliquée dans le contrôle et la surveillance du programme de traitement des toxicomanies par substitution, en colla-

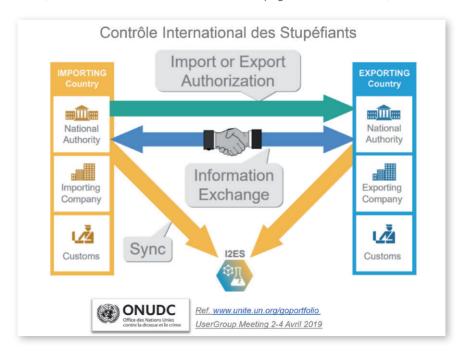


boration avec les pharmacies et les médecins-addictologues.

Cette mission, s'inscrivant dans le cadre de la stratégie nationale en matière d'interventions dans le domaine des drogues et des addictions 2020-2024, est menée en collaboration

étroite avec les différents acteurs de terrain, tels que la fondation Jugendan Drogenhëllef (JDH), Abrigado, le Point Focal de l'OEDT et les acteurs du milieu carcéral.

La DPM apporte en la matière un accompagnement du terrain, avec une



expertise réglementaire professionnelle, permettant également l'adaptation de la législation aux besoins structurels ou plus conjoncturels. Ainsi, pendant la crise-COVID, des mesures d'urgence ont été prises pour soutenir les usagers de drogues marginalisés, avec notamment la mise en place d'une nouvelle offre (Abrigado), suite au constat d'une situation critique de l'état de santé des usagers demandeurs. Cette offre fut un succès, et a

aussi constitué une voie d'entrée vers des services plus complets pour les toxicomanes marginalisés.

#### Missions pratiques et stratégiques

La DPM a également des missions très concrètes de soutien au terrain, à travers des réponses à des questions pratiques (conditions applicables pour voyager avec des stupéfiants, règles de détention et de délivrance, etc.). Enfin, parmi les autres projets stratégiques en cours de la DPM en relation avec les stupéfiants, nous pouvons citer le projet pilote du programme cannabis médicinal, déjà abordé dans nos colonnes, la digitalisation (avec notamment l'intégration du circuit des stupéfiants dans la ePrescription), ou encore l'élaboration d'une feuille de route stratégique pour la gestion des stupéfiants.



# Jane Murray (DPM) dixit...

Jane Murray, Pharmacienne – Juriste, est responsable de la coordination des affaires pharmaceutiques et scientifiques à la DPM. Ce rôle comprend la gestion de projets stratégiques, y compris l'élaboration actuelle d'une feuille de route pour la gestion des stupéfiants au Luxembourg, incluant la digitalisation et la surveillance du programme du cannabis médicinal. Elle supervise également l'accompagnement réglementaire des acteurs impliqués dans le circuit des stupéfiants au Luxembourg dans l'intérêt du bon usage et de la santé publique.

#### Circuit des Stupéfiants

«La gestion des stupéfiants est une responsabilité partagée entre l'autorité compétente, la police et les services de santé, dans l'intérêt du bon usage, de la santé publique et de la sécurité publique. Cela nécessite une excellente coopération entre toutes les parties prenantes concernées, de la police et des douanes, des acteurs de la chaîne d'approvisionnement aux prescripteurs et aux pharmacies, pour assurer un approvisionnement adéquat aux patients et éviter le détournement vers le marché illégal».

#### **Digitalisation**

«Le contrôle et la bonne utilisation des stupéfiants bénéficieraient énormément de la numérisation, qui est alignée sur la *Digital Health Strategy* du Luxembourg. Nous nous associons à l'ONUDC pour mettre en œuvre leur solution numérique de contrôle du circuit des Stupéfiants (National Drugs Control System de UNODC), et collaborons avec eSanté pour développer la e-prescription pour les Stupéfiants au Luxembourg. Première étape déjà franchie: une Digital Platform centralisée pour la délivrance de cannabis médicinal au Luxembourg, soutenue par le service informatique gouvernemental, qui élimine le nomadisme médical et qui permet une surveillance réglementaire. La création de l'ALPMS ne fera qu'accélérer cette évolution importante vers une numérisation complète».

#### **Toxicomanie**

«L'un de nos rôles de réglementation est d'empêcher le détournement vers le marché illégal et de fournir un

soutien aux programmes de traitement de la toxicomanie. L'une de ces initiatives au début du COVID-19 pour répondre aux besoins des consommateurs de drogues, était d'établir un traitement bas-seuil au Luxembourg, pour répondre aux besoins des consommateurs de droques les plus vulnérables du pays».

#### Cannabis Médicinal

«Le ministère de la Santé soutient un programme pilote de cannabis médical au Luxembourg depuis février 2019. Nous travaillons actuellement en étroite collaboration avec toutes les parties prenantes pour démarrer une évaluation de cette phase pilote, qui éclairera le déploiement du programme plus largement, et la vision globale à long terme pour le programme cannabis médicinal dans le pays».

#### Développement de l'ALMPS

«La mise en place de l'Agence Luxembourgeoise des Médicaments nous permettra de consolider notre rôle de régulateur des médicaments, d'accélérer la digitalisation et de renforcer la collaboration étroite avec les acteurs nationaux et internationaux. Nous avons l'opportunité de mettre en place un cadre de pointe pour la gestion des Stupéfiants».

#### Adresses de contact

- infocannabis@ms.etat.lu questions relatives au cannabis médicinal
- infostupefiants@ms.etat.lu questions relatives aux stupéfiants et psychotropes

# **OICS:** historique et missions

L'OICS (Organe International de Contrôle des Stupéfiants) a pour mission de suivre et appuyer la mise en oeuvre des traités internationaux de contrôle des drogues par les gouvernements. Son origine remonte à la Convention internationale de l'opium de 1925. Objectif: assurer la disponibilité des stupéfiants et empêcher leur détournement vers des canaux illicites.

L'OICS est un organe d'experts indépendant et quasi judiciaire qui a été établi par la **Convention unique sur les stupéfiants** de 1961 suite à la fusion de deux organes:

- le Comité central permanent des stupéfiants créé par l Convention internationale de l'opium de 1925 et
- l'Organe de Contrôle des Stupéfiants créé par la Convention de 1931 pour limiter la fabrication et réglementer la distribution des stupéfiants.

L'OICS compte treize membres élus par le **Conseil éco- nomique et social des Nations Unies** pour une période de cinq ans. Ces membres sont rééligibles. Dix sont élus sur une liste de personnes désignées par les gouvernements, et les trois autres sur une liste de personnes désignées par l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour leur expérience de la médecine, de la pharmacologie ou de la pharmacie. Une fois élus, ils agissent de manière impartiale, à titre personnel et en toute indépendance vis-à-vis de leurs gouvernements.

#### **Stupéfiants**

La Convention unique sur les stupéfiants de 1961, complétée et renforcée par le Protocole de 1972, a unifié toutes les conventions précédentes et rationalisé le mécanisme international de contrôle des drogues. La Convention de 1961 établit des contrôles stricts sur la culture du pavot à opium, du cocaïer, de la plante de cannabis et des produits qui en sont dérivés et qui, dans la Convention, sont désignés comme des «stupéfiants» (même si la cocaïne est davantage un stimulant qu'une substance qui induit le sommeil).

Les Parties à la Convention de 1961 s'engagent à limiter la production, la fabrication, l'exportation, l'importation, la distribution, les stocks, le commerce, l'emploi et la détention d'une série de drogues placées sous contrôle, afin qu'elles soient exclusivement utilisées à des fins médicales et scientifiques.

Le contrôle s'exerce sur 136 stupéfiants, principalement des produits naturels comme l'opium et ses dérivés, la morphine, la codéine et l'héroïne, mais aussi sur des drogues de synthèse comme la méthadone et la péthidine, ainsi que le cannabis et la feuille de coca. Régulièrement, de nouvelles molécules de synthèse sont ajoutées à la liste des substances sous contrôle.

#### Contrôle international:

Les gouvernements des 154 pays signataires, dont le Grand-Duché de Luxembourg fait partie, doivent fournir à l'OICS des évaluations et des statistiques en utilisant les formulaires prévus à cette fin sur les quantités de drogues requises, fabriquées et utilisées, et les quantités saisies par la bolice et les apents des douanes.

Le système des évaluations couvre tous les États, qu'ils soient ou non parties à la Convention de 1961. Chaque année, l'Organe fait paraître une publication technique sur le mouvement licite des substances psychotropes placée sous contrôle international.

#### **Substance** psychotropes

La **Convention de 1971** a été adoptée pour limiter le détournement et l'abus de certaines substances psychotropes, telles que les stimulants nerveux centraux, les sédatifs-hypnotiques et les hallucinogènes, qui ont entraîné des problèmes de santé publique et des problèmes sociaux dans certains pays.

Les Parties à la Convention de 1971 devraient se conformer au double objectif:

- limiter l'utilisation de substances psychotropes à des fins médicales et scientifiques et
- 2. assurer leur disponibilité à ces fins.

Le nombre de substances placées sous contrôle continue d'augmenter, actuellement 144 substances psychotropes sont contrôlées en vertu de la Convention de 1971.

#### Contrôle international:

Pour les psychotropes également, les gouvernements des pays signataires doivent fournir des statistiques sur la fabrication, les importations et les exportations à l'OICS sur les formulaires fournis à cet effet.

Les contrôles prévus par la Convention de 1971 ainsi que les contrôles supplémentaires requis par le Conseil économique et social ont sensiblement réduit le détournement de substances psychotropes. L'OICS publie chaque année des informations sur le mouvement licite des substances psychotropes dans une publication technique.

Site web OICS: https://www.incb.org/incb/fr/about.html

▼ 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 <u>'Effets indésirables'</u> pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab\*

Prix ex-usine Fasenra<sup>®</sup> 2384,00 €

dans 1 mL. \*Le benralizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Solution injectable (injection). Solution limpide à opalescente, incolore à jaune, pouvant contenir des particules translucides ou blanches à presque blanches. 4. INFORMATIONS CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques: Fasenra est indiqué chez l'adulte en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère à éosinophiles non contrôlé malgré une corticothérapie inhalée à forte dose associée à des β-agonistes de longue durée d'action (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). 4.2. Posologie et mode d'administration: Fasenra doit être prescrit par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Posologie: La dose recommandée de benralizumab est de 30 mg par injection sous cutanée une fois toutes les 4 semaines pour les 3 premières doses, puis une fois toutes les 8 semaines par la suite. En cas d'oubli d'une injection à la date prévue, l'administration doit reprendre dès que possible à la dose et selon le schéma indiqué. Ne pas administrer de double dose pour compenser l'oubli. Fasenra est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au mains une fois par an, en fonction de la sévérité de la maladie, du niveau de contrôle des exacerbations et de la numération des éosinophiles sanguins. Sujets âgés: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance rénale et hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 5 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 5 à 11 ans. Les données actuellement disponibles chez les enfants âgés de 12 à moins de 18 ans sont décrites dans les rubriques 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP, mais, à ce jour, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. Mode d'administration: Fasenra est administré par injection sous-cutanée par un professionnel de la santé. L'injection sera réalisée dans la partie supérieure du bras, dans la cuisse ou dans l'abdomen, Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. Effets indésirables: Résumé du profil de tolérance: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours du traitement sont les céphalées (8 %) et les pharyngites (3 %). Tableau des effets indésirables: Un total de 2 514 patients, dont

NOUVEAU maintenant disponible

FOR YOUR UNCONTROLLED SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA PATIENTS<sup>1</sup>

1 663 présentant un asthme sévère à éosinophiles non contrôlé, a reçu le benralizumab au cours d'études cliniques d'une durée de 48 à 56 semaines.La fréquence des effets indésirables a été définie selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100 à < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100); rare (≥ 1/10 000

# POWER TO PREVENT EXACERBATIONS

WITH IMPROVED BREATHING AFTER THE FIRST DOSE<sup>2</sup>



**FASENRA** is the only biologic that provides near-complete depletion of blood eosinophils in **24 hours**. 1,3,4



à < 1/1 000]; très rare (< 1/10 000); et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 1. Tableau des effets indésirables: Classe de systèmes d'organes - Effet indésirable - Fréquence; Infections & infestations - Pharyngite\* - Fréquent; Affections du système immunitaire - Réactions d'hypersensibilité \*- Fréquent, froubles généroux et anomalies au site d'administration - Fièvre, Réaction au site d'injection - Fréquent. \*La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants: «Pharyngite», «Pharyngite bactérienne», «Pharyngite virale», «Pharyngite à streptocaque». \*\*Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants: «Utricaire», «Utricaire papuleuse» et «Éruption cutanée». Voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, exemples des manifestations associées ayant été rapportées et leur délai de survenue. Description d'un effet indésirable particulier: Réactions au site d'injection: Dans les études controlées contre placebo, des réactions au site d'injection (par exemple, douleur, érythème, prurit, papule) sont survenues avec une incidence de 2,2 % chez les patients traités par la dose recommandée de benralizumab contre 1,9 % chez les patients ayant reçu le placebo. Population pédiatrique: Les données sont limitées chez les patients pédiatriques (voir la rubrique "Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). La fréquence, la nature et la sévérité des effets indésirables observés chez l'adolescent ont été similaires à ce qui a été observé chez l'adulte. Déclaration des effets indésirables suspectés: la déclaration des effets indésirables suspectés via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40 / 40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps. be; e-mail: adversedrugreactions@faggrafmps.be. Lux

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu



# L'importance des soins médicaux avancés

Avec le contexte sanitaire que nous vivons depuis l'apparition du Covid-19, nous avons pris conscience de l'importance (que pouvaient et pourraient avoir) les centres de soins avancés.



Sandrine Stauner-Facques en collaboration avec Nathalie Russo

Nous savons tous que la fréquentation des services d'urgences du Luxembourg (et d'ailleurs) est en constante augmentation. S'y présentent un nombre notable de patients dont les motifs de consultations ne nécessitent pas une prise en charge urgente hospitalière initiale.

Pour délester les services d'urgences surchargés, il semblerait approprié de créer des structures de soins non programmés attenantes aux hôpitaux. Ces structures représenteraient par ailleurs une offre de soins supplémentaire qui aiderait aussi les médecins généralistes en offrant la possibilité aux patients luxembourgeois d'accéder à une consultation sans RDV.

Ceci aurait un double intérêt :

- désengorger les urgences,
- permettre aux patients luxembourgeois de pouvoir consulter un médecin sans RDV puisque la médecine générale se fait quasiment exclusivement ainsi.

#### L'idéal

L'idéal pourrait être de créer des consultations sans RDV, de soins non programmés dans les maisons médicales déjà existantes, en journée, de 9h à 19h du lundi au vendredi sauf les jours fériés et les week-ends qui sont assurés par la permanence des soins.

#### Centres de soins médicaux avancés (C.S.A.)

L'expression «soins avancés» n'est pas récente puisqu'on en parlait déjà dans les années 60-70 aux Etats-Unis.

Ces centres ont vu le jour au Luxembourg durant le Covid-19 à Luxembourg-Ville, Esch/Belval, Ettelbruck et Grevenmacher. Ces C.S.A. ont été ouverts avec des lignes de consultations variables, en fonction des nécessités sanitaires propres à chaque secteur. Ces premières structures ont été aménagées pour accueillir des patients présentant des signes d'infection du virus Covid-19. La seconde structure a permis d'accueillir des patients qui se sont présentés sans signe d'infection du virus Covid-19.

Ces C.S.A ambulants ont été nécessaires et certainement vitaux afin de prendre en charge rapidement les gens atteints ou suspectés d'être infectés.

Nous avons eu envie de vous exposer un cas très proche, côté français et basé à Yutz, près de Thionville. C'est le cas MEDINF'57, Cabinet de soins immédiats.

#### MEDINF'57, Cabinet médical de soins immédiats

Ce projet est né de la somme des expériences et des compétences du Docteur Nathalie RUSSO, urgentiste exerçant au Centre Hospitalier Emile Mayrisch d'Esch sur Alzette depuis



2006. Plus de 15 ans d'expériences en service d'urgences lui ont permis de concrétiser ce projet en janvier 2012, dans un premier temps à la clinique Ambroise Paré de Thionville jusqu'en avril 2018, date à laquelle elle a transféré sa structure à la clinique Sainte Elisabeth de Yutz pour agrandir sa surface d'exercice et pour permettre un meilleur accueil et une prise en charge plus appropriée des 17.000 patients annuels qui font appel à ses services comme en 2019.

Cette vision de l'exercice des soins immédiats sur le bassin thionvillois fut originale, aboutissant à une pratique de la médecine innovante mais au combien adaptée à la situation plus que difficile de l'accès aux soins de proximité de ce secteur. Le chemin pour accéder à un accueil favorable et légitime de sa structure dans le paysage médical local a été difficile pour être aujourd'hui intégrée dans l'esprit

«MEDINF'57 est devenu un endroit incontournable qui permet de désengorger le service d'urgences local et d'aider les médecins généralistes.»

des médecins qui trouvent en ce lieu une aide précieuse pour aider leurs patients.

Dans la constitution de ce projet, le Docteur Russo a été visionnaire et en avance de dix ans. Pourtant tout n'a pas été simple, loin de là. Ce type d'exercice a toute sa place à une époque médicale compliquée, coincée entre un manque de médecins de plus en plus marqué et des services d'urgences de plus en plus surchargés avec une population qui augmente.

#### MEDINF'57, un modèle à suivre

Ce cabinet médical est le pionnier du maintien de la médecine de proximité en Moselle. MEDINF'57 a été le premier dans le domaine sur ce secteur et en France: aujourd'hui on en compte une bonne guarantaine en France. Les autorités de santé s'intéressent à ce projet, l'A.R.S. du Grand-Est a le projet de Nathalie Russo entre les mains et souhaite développer ce type d'exercice dans la région: c'est un modèle au niveau de la région.



MEDINF'57 est devenu un endroit incontournable qui permet de désengorger le service d'urgences local et d'aider les médecins généralistes. C'est un véritable soulagement pour les patients que de pouvoir être pris en charge très rapidement en cas de besoin I

#### Histoire du C.M.S.I.\* MEDINE

\*Cabinet Médical de Soins Immédiats

Le concept «MEDINF'57» est né en 2010 dans l'esprit du Docteur Russo, une femme médecin urgentiste «atypique» exercant comme praticien hospitalier au service des urgences du CHR Bel Air de Thionville et simultanément aux urgences du Centre Hospitalier Emile Mayrisch d'Esch-sur-Alzette. Les difficultés rencontrées au sein de l'hôpital public français, le manque de lien entre la médecine hospitalière et la médecine libérale constaté, et son expérience du système de santé luxembourgeois l'amènent à imaginer une structure médicale charnière entre la médecine d'urgence hospitalière et la médecine générale de ville.

Elle intègre à ce projet sa compagne, infirmière rodée à la médecine d'urgences. Ensemble, elles amènent en ianvier 2012 sur la scène médicale du bassin thionvillois une offre de soins originale et porteuse d'espoir pour le maintien local de la médecine de proximité.



Elles créent la SELARL de médecins «MEDINF'57» à partir du concept MEDINF qui unit et réunit médecins et infirmières au sein d'une structure plaçant au centre le patient et le professionnel de santé.

#### **Objectifs de MEDINF'57**

«MEDINF'57» est une SELARL (Société d'exercice libéral à responsabilité limitée) de médecins créée le 16 septembre 2011

Son objectif principal est d'assurer des soins de premier secours et de médecine générale pour renforcer l'accès à la santé rendu difficile par un manque présent et à venir en médecins généralistes et urgentistes. Il compte aujourd'hui 9 salariés dont 2 médecins, 3 infirmières, 1 responsable logistique, et deux médecins libéraux.

#### La philosophie MEDINF'57

Sa philosophie est d'exercer dans le respect de la personne, autant pour son personnel que pour les patients. MEDINF'57 exerce en réseaux avec l'ensemble des professionnels de santé libéraux et hospitaliers et en partenariat avec un certain nombre de fournisseurs.

Il fait aussi la promotion des professions de santé auprès des collèges et des lycées en accueillant dans ses locaux des jeunes en stage d'observation. Il participe à la formation des infirmières et envisage également de former des médecins généralistes grâce à une convention établie avec la faculté de médecine de Nancy.

Il est important de souligner le fait que le concept «MEDINF» a l'appui des autorités régionales de santé (A.R.S.) et du Ministère de la Santé français. Ceci car il répond à une problématique réelle et grandissante de l'accès aux soins de premier secours et de médecine générale sur le territoire Nord Mosellan et au-delà.

#### Une réponse à des besoins

Le concept MEDINF'57 répond aux besoins de santé locale. Son utilité est certaine dans une région qui s'appauvrit de jour en jour en médecins généralistes et où le service d'ur-





gences local connaît d'énormes difficultés de recrutement pour gérer le flux de patients quotidien.

Les autorités de santé reconnaissent son intérêt public et travaillent à l'établissement d'un statut qui lui serait propre afin de lui attribuer des règles de fonctionnement spécifiques.

#### Une offre de soins polyvalente

MEDINF'57 dispose d'un équipement médical fourni pour répondre au plus près à la demande de soins locale. Il dispose d'un appareil à ECG, de matériel de petite chirurgie, de fournitures médicales adaptées à la traumatologie, d'un accès à l'oxygénothérapie et à l'aérosolthérapie, de chariots de soins remplis de matériel infirmier pour réaliser des bilans sanguins et des traitements par voie parentérale (pose de perfusion).

Ainsi l'offre de soins proposée est très large:

- Petite chirurgie (ongles incarnés, plaies, brûlures, kystes, abcès).
- Traumatologie (contusions entorses, fractures).
- Soins de médecine générale.

#### Besoin de restaurer la médecine de proximité

Le Docteur Russo travaille en France sur un article de loi pour trouver une solution juridique pour ces structures, pour tenter d'harmoniser les pratiques et avoir un modèle national viable. Elle nous disait «Notre type de structure est à travailler et à remanier

#### MEDINF'S7 ('EST TOUT (ELA...

- Partenariat avec l'A.R.S. pour labelliser le C.M.S.I. MEDINF.
- Partenariat avec la Caisse Primaire d'Assurance Maladie pour réguler le dépassement d'honoraires et bénéficier d'une subvention de l'Etat.
- Convention avec le centre cardio-vasculaire de Thionville pour un accès direct aux médecins cardiologues.
- Convention avec le Centre 15 pour bénéficier d'une régulation médicale.
- Convention avec le CHR Bel Air de Thionville pour assurer le fonctionnement du circuit court du service des urgences (en cours).
- Partenariat avec la mairie de Terville en Moselle avec création d'un centre de consultation de médecine générale début 2020.
- Partenariat avec des laboratoires : URGO, HEALTH CARE, BIATAIN, ME-PII FX
- Partenariat avec un fournisseur en matériel médical: AZ MEDICAL.
- Partenariat avec l'ensemble des professionnels de santé médicaux et paramédicaux de son secteur et au-delà

pour converger vers un modèle reproductible. Il doit également être viable économiquement et doit répondre aux besoins de la société de restaurer la médecine de proximité en soins non programmés. MEDINF'57 est un exemple dans son concept, dans le type de soins proposés et dans son fonctionnement.»

#### Témoignage de Virginie Schmit, une patiente

«Je suis une des premières patientes de MEDINF'57. En tant que maman, l'existence de cette structure me rassure car j'ai 2 enfants. Je peux y avoir accès 7/7j pour tous les petits accidents de la vie. L'accueil y est chaleureux, on s'y sent bien et le personnel est efficace.»

#### **Implantation au Luxembourg?**

L'augmentation démographique de la population du Grand-Duché, son vieillissement, sa méconnaissance du coût de la santé associés à la pénurie présente et à venir en médecins généralistes (féminisation, vieillissement de la population médicale, manque de praticiens formés, changement d'état d'esprit des jeunes médecins, une fréquentation inappropriée des services d'urgences d'au moins 50% des patients et la fermeture des maisons médicales en journée du lundi au vendredi ) peuvent rendre légitime l'implantation d'une structure similaire à MEDINE.

Tout ceci ajouté au fait que la fréquentation inappropriée d'au moins 50% des patients dans les services

#### «Le concept MEDINF'57 répond aux besoins de santé locale »

d'urgences peuvent rendre légitime l'implantation du concept MEDINF sur le territoire du Grand-Duché du Luxembourg.

#### **MEDINF** et le monde ?

De nombreux pays ont développé depuis longtemps des structures médicales semblables à MEDINF comme l'Allemagne, les pays du Nord de l'Europe, le Canada, l'Angleterre. Leur fonctionnement peut relever d'initiatives privées ou publiques mais l'essentiel est d'avancer ensemble pour maintenir un accès de qualité à la santé pour tous!



MEDINF'57
2, Avenue Julien Absalon
F-57970 Yutz
Tél: +333 82 50 03 41
Ouvert 7jl7, accueil sans RDV, le tout-venant du lundi au samedi de 9 heures à 18 heures 30 et le dimanche de 9 heures à 15 heures.
Facebook: Medinf'57

#### MEDINF57 ET L'ÉPISODE (OVID

#### Diminution de l'activité

MEDINF a vu une perte de 50% de son activité à partir du confinement jusqu'au mois de juin. Les gens avaient peur de se rendre dans les salles d'attentes des médecins... Toutes les précautions étaient pourtant prises évidemment. Nathalie Russo a donc été contrainte de contracter un prêt d'Etat considérable pour juguler les 3 mois de déficit car les charges sociales continuaient malgré tout à courir.

Elle nous expliquait qu'une salle d'examen ventilée, entièrement équipée et réservée à la filière des infectés potentiels avait été prévue. Cette salle était réservée aux patients potentiellement infectés, pour les personnes qui avaient une altération de leur état général et qui avaient besoin d'être dans un espace clos. Cette salle équipée existe toujours, quel que soit le type d'infection. C'est très important dans la conception d'un centre de soins immédiats. Notons que c'est un centre qui doit continuer pendant toute épidémie. Le cabinet a été conçu de telle sorte qu'il peut être scindé en 2 en cas d'épidémie. Les gens étaient rassurés et soulagés d'avoir une structure médicale privée dans laquelle ils pouvaient se rendre en toute sécurité. Nous avons pu répondre à bon nombre de questions, les rassurer, les informer et continuer à les soigner. C'était fondamental car beaucoup de médecins ont dû fermer leurs cabinets et c'était très gênant pour les gens atteints de pathologies classiques.

#### Création d'un poste médical avancé

L'équipe de MEDINF57 a parfaitement géré la situation d'urgence qui s'est présentée. Selon Nathalie Russo: «Toute l'équipe a été réactive et présente pour vivre l'épisode. Nous avons créé une filière infectieuse pour les probables infectés, un poste médical avancé à l'extérieur de notre structure afin de rassurer les patients, en complément de notre filière "infection" intramuros...».

Ce fut le résultat d'un grand travail de réflexion pour continuer à être opérationnels et efficaces dans leur engagement.

«Le poste médical avancé a été créé fin mars en l'espace d'un après-midi et a été opérationnel jusque fin mai ! Le maire de Yutz nous a prêté la tente et le Président de la Clinique Sainte Elisabeth dans laquelle nous sommes installés, nous a permis d'implanter cet espace sur le parking. J'ai prévenu et demandé l'autorisation à l'Ordre des médecins qui a appuyé notre démarche. L'A.R.S. a été prévenue également.»

Dans cet espace a été créé un accueil secrétariat, la présence d'une infirmière et d'un médecin avec le matériel nécessaire pour eux et les patients. Toutes les mesures et gestes barrières ont été respectés depuis le début pour que tout le monde soit protégé: masques et sur-chaussures distribués aux patients et gel hydro-alcoolique à disposition.

Les patients ont été pris en charge dans un espace sécurisé et adapté au niveau médical et au niveau infirmier. Il y avait divers espaces sectorisés: secrétariat, salle d'attente et cabinet médical. Une dizaine de patients suspects par jour ont été pris en charge durant ces trois mois.



Expo

#### **Leonor Antunes**

Cette exposition se nomme Vides, intervalles et jonctions fait partie d'un nouveau programme d'expositions d'artistes invités à créer des œuvres pour le Henry J. et Erna D. Leir Pavilion du Mudam.

L'artiste réalise à cette occasion une nouvelle installation qui exploite les caractéristiques physiques et les proportions de cet espace architectural emblématique conçu par leoh Ming Pei. Elle présente par ailleurs des sculptures récentes ainsi qu'une nouvelle œuvre au sol, inspirées du travail et des idées des architectes italiens Franca Helg et Franco Albini et de l'artiste brésilienne Lygia Clark. L'exposition est organisée en dialogue avec vazios, intervalos et juntas, une présentation conçue par l'artiste pour le Museu de Arte de São Paulo (MASP).

Les sculptures de Leonor Antunes sont souvent conçues et installées

en réponse à une situation spatiale donnée, dans laquelle interviennent l'architecture et l'histoire, mais aussi l'expérience physique ou sensorielle du lieu

Du 10 octobre 2020 au 7 mars 2021 - MUDAM Luxembourg www.mudam.lu

### Spectacle



#### Nora HAMZAWI

De retour avec son nouveau spectacle, Nora Hamzawi épingle l'époque et exacerbe, avec la même lucidité qu'elle s'inflige à elle-même, les interrogations d'une jeune femme surprise d'être déjà trentenaire. Maternité, crises de couple, épanouissement social et sexuel... Elle dissèque ses névroses avec autodérision et amusement pour finalement mieux nous aider à accepter les nôtres.

Une réservation à faire pour passer une bonne soirée et se vider la tête. Cette artiste a une belle énergie, elle est très touchante de par sa simplicité et sa proximité avec le public. Nora est

un personnage emblématique de sa génération.

Le vendredi 5 février 2021 au CHA-PITO du Casino 2000 de Mondorfles-Bains. Tarif: A partir de 32 euros. www.casino2000.lu

#### Divertissement

#### **Crocus Guest Games**

Le Crocus Guest Games est l'escape room ou virtual reality room le plus innovant du Luxembourg. C'est un centre de divertissement où l'on peut se rendre en famille, entre collègues (en Team building) ou entre amis.

Le but est de passer un bon moment. Vous avez le choix entre trois possibilités: soit la maison hantée qui propose de nombreux effets spéciaux soit le braquage de banque qui se base sur la série Casa Del Papel qui va faire monter votre adrénaline. Et la dernière nouveauté proposée est le Seigneur des Anneaux! Les trois jeux sont très ludiques, très immersifs et se déroulent dans différentes pièces aménagées. Les gens en ressortent tous ravis. Il faut prévoir une heure pour chaque jeu. C'est une chouette expérience, une belle aventure à tenter (entre 2 et 6 personnes).



Crocus Guest Games -14 rue Robert Stemper - L-2557 Luxembourg (La Cloche d'Or) ouvert 7j/7 de 9h30 à 23h30 -Tél.: 621 68 98 82 hello@crocus-quest.com



# Indépendant, profession libérale, votre retraite, vous la voyez comment?



Préparez-vous une retraite agréable avec lalux-Safe Future



Axura® 10 mg comprimes (20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration\*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des pendant ou en denois des repas. Adultes: la dose maximaie recommandace est de 2 un gin de rois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression possoigique de 5 mg par semaine au cours des richis premières semaines. A partir de la 4\* s'emaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée; 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes MIDA doit être évriée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*: L'dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, batorlène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphane, phénytoine, cimetidine, rantitidine, procainamide, quinidine, nicculine, hydrochlorrothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyde hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement\*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*. Effets indésirables\*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784.



patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des évènements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les évènements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage\* Propriétés pharmacodynamiques\*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques\*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalinas peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques\*. Excipients\*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation\*. Nature et contenu de l'emballage extérieur\*: 10 mg; 50 ou 98x1 comprimés; 20 mg; 42 ou 98x1 comprimés; 10 mg; 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation\*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.



# La diphtérie au Luxembourg

Les Anciens déjà connaissaient la maladie qui provoquait l'asphyxie mortelle chez les enfants - HIPPOCRATE en parla au VIèmeLivre des Épidémies. ARÉTÉE de Cappadoce, médecin de l'empereur Vespasien parla des ulcères syriaques ou égyptiaques au 1er siècle de notre ère et GALIEN, le médecin des empereurs Marc-Aurèle, Commode et Septime Sévère parlait de la maladie des tuniques membraneuses qui tuait. La maladie était rare d'où la parcimonie des récits. PARACELSE parla de «breune» en 1525, les Allemands en général de «(häutige) Halsbräune», de «Halsenge», de «Hundswürger» ou «Würge(r)engel der Kinder». La maladie devenait plus fréquente à la Renaissance - le médecin hollandais Pierre FOREST publia une série de cas en 1557. La maladie se concentra sur les rives de la Méditerranée: Naples, Malte, la Sicile, Constantinople et Alexandrie touchés vers 1564 - avant de pénétrer à nouveau au cœur du continent: Paris touché en 1576.

Dr Henri Kugener

Le 5 mars 1807 le prince Louis Charles Bonaparte, neveu de Napoléon ler, mourut du croup à la Haye après quelques jours de maladie, dans les bras de sa mère - un événement particulièrement tragique puisque l'enfant était le successeur présumé au trône de France – l'empereur affligé et choqué d'ouvrir un concours destiné à trouver les origines de cette maladie. Le signal était donné aux chercheurs le 4 juin 1817 de redoubler leurs efforts dans l'expectation d'une récompense de 12.000 francs-or (arrêté ministériel du 21 juillet 1807). Une recherche sur commande, sans idée, sans concept d'où sans résultat tangible – le Prix fut finalement partagé entre deux médecins étrangers: Louis JURINE (1751-1819) de Genève et Johann-Abraham ALBERS (1772-1821) de Brème, des noms qui sont passés aux oubliettes.

Ce n'est qu'après une période sèche et sombre de 10 ans qu'une lueur apparut dans une garnison en Touraine: en 1818 Pierre Fidèle BRETONNEAU (1778-1862), jeune médecin aux armées, observa une épidémie d'angines à fausses membranes touchant les soldats d'abord et se répandant dans la population civile par la suite. Observations cliniques et autopsies s'en suivaient - de symptôme vaque et ambigu la maladie devint entité médicale le 26 juin 1821, quand BRETONNEAU présenta à l'Académie de médecine une communication sur l'épidémie, suivie d'un deuxième mémoire en août 1821.

De l'ancestrale notion descriptive de morbus suffocans, garrotillo (Espagne, 16ème siècle), angines maligne ou gangréneuse, angines couenneuse ou membraneuse il éplucha la nouvelle maladie qu'il appela dypthéroide, du

Intubation dans la gorge d'un enfant. Traitement de la diphtérie à l'hôpital des enfants malades. Lithographie d'après un dessin de Laurent Gsell, 1894. © Institut Pasteur

nom grec de diphthera pour le cuir et le parchemin, les pseudo-membranes rappelant ce matériel souple mais solide et indéchirable ...

#### Au grand-duché de Luxembourg

Au Luxembourg, tout comme en France, le terme de croup restait longtemps en usage pour désigner la diphtérie. Le Lexikon der Luxemburger Umgangssprache de 1847 ne connaissait que ce terme de croup.

En 1874 l'oto-rhinologue luxembourgeois Paul KOCH (1842-1902), dans une brochure de 46 pages éditée par Théophile Schroell (1829-1893) à Luxembourg De la voix humaine, écrivit: «si les cordes vocales sont prises dans le croup, dans la diphtérie, par des substances brûlantes, les vibrations et les mouvements des cordes vocales sont altérés» (p.30) - la maladie était bien connue - sous ses deux noms.

La prochaine mention au grand-duché de Luxembourg de l'expression diphtérie remonte à 1875 et concerne un cas diphtérie mortel survenu à L.-Ville: "Oeffentliche Gesundheits-pflege. Sterblichkeitsverhältnisse der Stadt Luxemburg im 2. Quartal 1875. Vom 1. April bis zum 30. Juni incl. sind in der Gemeinde Luxemburg außer 7 todtgeborenen Kindern (4 männlichen und 3 weiblichen Geschlechts) 111 Todesfälle vorgekommen. 102 Personen starben in Privathäusern der Stadt und Unterstädte und 9 im Bürgerhospitale. Von diesen 111 Verstorbenen sind 58 Kinder und 53 Erwachsene. Die verschiedenen Todesursachen waren: Gehirnentzündung 6, Krämpfe 4, Croup, diphtherische Halsentzündung 1, Bronchitis 1, Lungenentzündung 3, Darmcatarrh 7, Albuminurie 1, Typhus 1, Rachitis 1, Lebensschwäche 4, Masern 12, Scharlach 7, Gelbsucht der Neugebornen 1, Geschwüre 1, Frühgeburt 1, aus unbekannten Ursachen 5" (Luxemburger Wort, 8 juillet 1875).

Un cas au 2ème trimestre, 2 au 3ème et 2 au quatrième, la diphtérie était manifestement endémique dans la capitale ... A noter que les mots de *croup* et de *diphtérie* cohabitaient et continuent à ce faire, le croup ou pseudo-croup désignant toutes les angines obstructives. En 1713 Patrick BLAIR (1672-1728), un médecin écossais avait parlé de *croops* pour décrire une voix rauque (Schadewaldt). Son compatriote Francis HOME (1719-1813) reprit le terme en 1765 pour désigner des accès de dyspnée, des étouffements graves.

En 1885 une petite épidémie survint dans le sud du pays, dans une cité ouvrière:

"Esch a.d. Alz. 12. März. (..) In der letzten Zeit grassieren der Croup und die Diphteritis unter den Kindern" (Obermosel-Zeitung, 14 mars 1885). "Esch a.d. Alz. 25 März. (..) Es sterben noch immer sehr viele Kinder hier, so in den letzten 10 Tagen 9 Kinder unter 4 Jahren, die meisten an der Diphteritis" (Obermosel-Zei-



Moulage en cire, enfant atteint de diphtérie (Collection de l'auteur)

tung, 28 mars 1885).

En 1886 deux cas - tous mortels furent signalés à l'orphelinat du plateau du Rham:

"Luxemburg, 14. Dez. (Krankheit.) Näheren Erkundigungen zufolge sind bis jetzt nur zwei Fälle von Halsbräune im Orphelinate zu verzeichnen, welche leider beide einen tödlichen Ausgang hatten. Der eine Fall kam am 15. November, der andere am 10. Dezember vor. Wir ersehen daraus mit Befriedigung, schreibt die, L.Zt', daß von einem epidemischen Auftreten der Krankheit nicht die Rede sein kann" (Luxemburger Wort, 14 décembre 1886).

La diphtérie ne resta pas confinée dans cet asile, elle se propagea dans les écoles du centre-ville:

"Luxemburg, 2. Aug. (Krankheit). Wie wir vernehmen, ist eine diphtherische Krankheit in den Primärschulen der Stadt unter den Schulkindern ausgebrochen und ist man bereits mit dem Gedanken umgegangen, einige Schulen zu schließen (..)" (Luxemburger Wort, 2 août 1887).

«Au Luxembourg, tout comme en France, le terme de croup restait longtemps en usage pour désigner la diphtérie.»

Elle réapparut dans les faubourgs l'année d'après: "Luxemburg, 27. Okt. In der Unterstadt Grund treten seit einigen Tagen Scharlach und Diphteritis epidemisch auf. An 68 schulpflichtige Kinder sind davon betroffen und verschiedene Sterbefälle sind zu beklagen" (Luxemburger Zeitung, 27 octobre 1888).

La diphthérie, une maladie des pauvres ? Que non:

"Sassenheim. Hier herrscht die Dyphteritis, diese furchtbarste Kindermörderin; vor einigen Tagen fiel der heimtückischen Krankheit ein Kind des Herrn Baron von Tornaco zum Opfer; augenblicklich liegen die beiden andern Kinder ebenfalls schwer krank darnieder" (Obermosel-Zeitung, 14 août 1888).

En 1890 c'était le tour des cantons est du pays:

"Remich, 24. April (..) Es scheint als ob an manchen Orten wieder verschiedene Kinderkrankheilen auszubrechen drohen; denn in der letzten Zeit sind auch hier mehrere Kinder an Halsbräune gestorben" (Obermosel-Zeitung, 25 avril 1890). "Grevenmacher, 8. Aug. (..) Die Dyphteritis schleicht noch immer in unserm Orte. Gestern wurde wieder, ein zehnjähriges Mädchen beerdigt, welches dieser gefährlichen Halskrankheit erlegen ist" (Obermosel-Zeitung, 8. August 1890). "Canach, 25. Nov. Hier ist die Halsbräune unter der Kinderwelt ziemlich stark aufgetreten" (Obermosel-Zeitung, 28 novembre 1890).

Une invention des temps modernes risquait-elle de propager la maladie ? Lisez le rapport sanitaire du Collège médical pendant l'année 1905:

«Dans le canton de Wiltz (..) quelques foyers de diphtérie situés le long de la voie ferrée n'ont pas donné lieu à une extension plus large de la maladie, grâce aux premières mesures» (L'Indépendance luxembourgeoise, 23 août 1906) - le train.



Canules trachéales (Collection de l'auteur)

Le pays tout entier de souffrir des ravages occasionnés par la "Diftritt": Mondorf (Obermosel-Zeitung, 24 janvier 1893), Reckange/Mersch (Obermosel-Zeitung, 12 juin 1894), Stolzembourg (Luxemburger Wort, 12 février 1896), Schrondweiler (Obermosel-Zeitung, 15 février 1898), Diekirch (Obermosel-Zeitung, 20 janvier 1899), Wasserbillig (Luxemburger Post, 15 mai 1900), Pfaffenthal (Luxemburger Wort, 29 août 1900), Larochette (Obermosel-Zeitung, 21 novembre 1902), Calmus (Luxemburger Wort, 31 décembre 1908), Bettembourg (Escher Tageblatt, 29 décembre 1915). Les infections plus fréquentes pendant la saison froide ont motivé l'église catholique à fixer la fête de st. Blaise protecteur de la gorge - le 'léiwer Herrgottsbliesjen' de notre jeune enfance - au 3 février!

Mesure standard des autorités: la fermeture des écoles pour la durée de plusieurs journées. Séparation des enfants malades et sains sur le plan privé: "Remich, 24 April (..) Die Eltern haben also zu wachen, daß ihre gesunden Kinder kein krankes besuchen. da bekanntlich dieses Uebel ansteckend wirkt" (Obermosel-Zeitung, 25 avril 1890).

#### Des traitements de fortune

Le médicament classique avant l'arrivée des antibiotiques était la tisane de brunelle (lat. prunella vulgaris; fr. brunelle commune; allem. Braunelle). "Wichtiges Hausmittel. Wegen ihrer

#### «Le médicament classique avant l'arrivée des antibiotiques était la tisane de brunelle.»

vortrefflichen Eigenschaften gegen Keuchhusten, Halsbräune, Heiserkeit, Verschleimung, Catarrhe, Entzündung der Luftröhre, Blutspeien, Asthma u.s.w. haben sich die Stollwerck'schen Brust Bonbons seit 25 Jahren eines so ausgebreiteten Rufes zu erfreuen, daß dieselben in jeder Familie, namentlich auf dem Lande. wo Arzt und Apotheke nicht gleich zur Hand sind, stets vorräthig sein sollten. Niederlagen à 50 Cts. per Paket befinden sich in Diekirch bei Conditor Carl Everling; in Vianden bei Apotheker Conrath; in Wiltz bei J.-P. Arend-Dictus" (Luxemburger Wort, 15 décembre 1865) - des bonbons inventés en 1841, la panacée de la maison Stollwerk. Les tribunaux avaient été saisis pendant des

années de la plainte de pharmaciens opposés à la vente d'un médicament par un industriel. Et voilà qu'un pharmacien de Vianden vendait le produit!

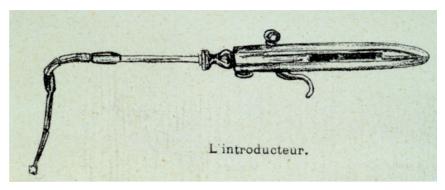
De faux espoirs nourris par la presse: «Du 25 septembre 1863 au 25 janvier 1866, une épidémie du croup sévit sur sa commune: douze cas. douze morts! 'Les traitements employés ne me donnant plus d'espoir, je me mis à en chercher un nouveau, et je me fis d'abord cette question: gu'est-ce que le croup? La pensée me vint subitement que les fausses membranes que j'avais vues sur d'anciens vésicatoires au bras, sur des plaies aux pieds, avaient une ressemblance frappante avec le cham-



pignon qui se développe sur le raisin, auguel on a donné le nom d'oïdium; comme je savais que le soufre quérit l'oïdium, il me restait à faire l'expérience de ma comparaison si un nouveau cas de croup se présentait'. Or, l'occasion ne tarda pas à se produire. Le docteur Langardière est appelé, le 25 janvier, dans un village. Deux enfants venaient de mourir du croup. une petite fille était atteinte de la veille, et la suffocation marchait à grands pas. 'Je me fis apporter aussitôt', écrit-il, 'de la fleur de soufre; j'en pris une cuillerée à bouche que ie délavai dans un verre d'eau, et recommandai d'en faire prendre par cuillerées à bouche, d'heure en heure, après avoir agité le mélange. Le lendemain, l'enfant allait mieux. Nouvelle potion pour la journée. Le surlendemain, je cesse mes visites, l'enfant est guérie (..)'. Une cure ne suffisait pas pour asseoir une opinion sur le nouveau remède. Du 25 janvier au 25 mai dernier, six autres cas de croup bien caractérisés sont traités par la fleur de soufre: six quérisons!» (Luxemburger Wort, 11 septembre 1866) - ah, si seulement le bon docteur De LANGARDIÈRES de Saint-Paul-Lizonne en Dordogne (Duckett) avait gardé raison... que d'enfants n'aurait-on pu sauver!

"Bei der Diphteritis ist die erste Hülfe gewöhnlich die beste. In dem mehr oder minder Ozonwasser ist jetzt ein Mittel gefunden, welches sich, wie schon der von den Professoren Virchow und Hirsch herausgegebene Jahresbericht über die Leistungen und Fortschritte der gesammten Medicin anführt, auch noch in den schwersten Fällen oft bewährt" (Volksfreund, 23 avril 1875) - de grands noms mobilisés.

"Im ,Hannov. Cour.' rühmt Dr. Wagner in Friedberg die Salicylsäure als ein vortreffliches Mit- tel gegen Diphteritis. Die Anwendungsweise ist folgende: Kinder, die noch nicht gurgeln konnten, ließ Dr. Wagner Salicylsäure 0.15-0.6 zweistündlich ein Pulver in Wasser oder Wein neh-



Le nouveau traitement de la diphtérie à l'hôpital des enfants malades. © Institut Pasteur

men, größeren gab er gleichzeitig ein Gurgelwasser" (Volksfreund, 16 mai 1875) – l'acide salicylique.

"Ein Arzt zu Domnau, Dr. Posse, hat, laut der, Kreuzzeitung', die Entdeckung gemacht, daß dem Terpentinöl eine wunderbare Heilkraft gegen die Diphteritis innewohnt. Er hat dieses Mittel, welches er in arößeren Dosen esslöffelweise den Kranken verordnet, schon seit mehreren Monaten zur Anwendung gebracht" (Luxemburger Wort, 30 juin 1881) – l'huile de térébentine, on se demande des fois, d'où un médecin tirait ses idées et surtout où il puisa le courage nécessaire pour tester pareille substance sur un patient.

"Gegen Diphteritis, Halsbräune gebrauche bei den ersten Anzeichen Honigeinreibungen am Halse und Umschläge von Honig auf Fließpapier gestrichen" (Luxemburger Wort, 10 juillet 1889) - des frictions de miel au niveau de la gorge.

Tous ces médicaments, et j'en ai passé une centaine, aidaient sans vraiment guérir.

#### Un sérum enfin

BRETONNEAU avait traité ses patients dans les années 1820 en badigeonnant les amygdales avec des liquides mercuriels ou en pratiquant la trachéotomie. Les travaux de PASTEUR sur l'origine bactérienne de certaines maladies mena Edwin KLEBS (1834-1913) à la description d'une bactérie sur les malades de la diphtérie suivi

de l'identification du germe par son compatriote Friedrich LÖFFLER (1852-1915). Emile BEHRING (1854-1917) et son confrère japonais Shibasaburo KITSATO (1852-1931) de mettre au point une antitoxine en 1890.

«Dix jours à peine après la découverte du remède contre la diphtérie, un enfant de Maizières-les-Metz, atteint de la terrible maladie du croup, agonisait. Les parents, en larmes, suivaient avec anxiété les progrès du mal qui ne pardonne quère. Notre jeune et sympathique docteur Træller n'hésita pas à conseiller alors à la famille éplorée d'essayer le nouveau remède. Réclamé à Paris par dépêche télégraphique, le sérum arrive, est inoculé. Bientôt, l'enfant était guéri. Peu de jours après, le même cas se présenta pour deux autres enfants atteints, eux aussi, du mal implacable. On s'adressa, cette fois, à Strasbourg, et la tentative eut le même heureux succès». Il résulte de cette lettre que les quérisons sont constatées aussi bien en Alsace-Lorraine qu'à Paris, et cependant il est à supposer que les cas de diphtérie ne sont pas bénins partout. Ajoutons que le médecin en question, M. Trœller, est le fils d'un mécanicien des chemins de fer d'Alsace-Lorraine, demeurant à Luxembourg (L'Indépendance luxembourgeoise, 29 octobre 1894) – par le biais du docteur Troeller aux attaches luxembourgeoises nos compatriotes se sentaient sans doute tous comme des petits Behring!

Le Luxembourg de se procurer fin 1894 le sérum produit à l'échelle in-

unidage et a secto de les autous our le vois missar ques confliction du un dui chaidant es reseau à un seu neue un después unidage en trablement henchoditations comin PSSLOGEET MODE D'AMMISSTRATION PSOLOGE ASTEME Chee les polents astimiciques à conient duliser le cé la funció de flucioses PFT approprie de la seviété de leur midide. Dors lastime à la funció de flucioses PFT 100 mongrames deus los para un fasique le PSD mongrames deus los para dras que le PSD mongrames deus los para des que le PSD mongrames deus los para de la para del para de la pa premitted gives teau es soi no dopoiets vittes es le glauge er vit locale. Le vitto popular intere out le giuga er vit locale e groupe FVI 1922 ce vit es la commenta de la commenta del commenta del commenta de la commenta del co droupe group de fundament. Les tous qualsée en hondron de l'exposition input 1000 traitements onnées jour toutes les troutures éleurint respectivement de 18 d. 128. 132. 115 Les troutures dessine (18 publication de Selicitée Républication de Selicitée Républicatio

RELVAR ELLIPTA INNOVIVA



RELVAR Ellipto 92/22 mcg - 30 doses 48.09 € 92/22 mca - 3x30 doses 105.08 € 184/22 mcg - 30 doses

# **RELVAR Ellipta** Traite à la fois les symptômes visibles de l'asthme

et

l'inflammation sous-jacente:: hyper-réactivité bronchique et inflammation des voies respiratoires1-4

Relvar Ellipta est indiqué en traitement continu de l'asthme chez les patients âgés de 12 ans et plus dont l'asthme n'est pas suffisamment sous contrôle avec un ICS + SABA déjà suffisamment sous contrôle avec Ellipta sont la rhinopharyngite et les



poudre pour inhalation/inhalatiepoeder/ Pulver zur Inhalation furoate de fluticasone/vilanterol fluticasonfuroaat/vilanterol Fluticasonfuroat/ Vilanterol



30

0130751

dustrielle par les Hoechst-Werke à Francfort sur le Main:

"Die "Société des sciences médicales" macht bekannt, daß sie eine Niederlage von Behring's Serum gegen Diphteritis zu Luxemburg eingerichtet hat. Herr Karl Siegen ist mit der Aufbewahrung des Serums beauftragt und sollen alle Interessenten sich an ihn wenden. Die Gesellschaft beschafft das Serum in drei Lösungen, die erste zu 6, die zweite zu 11 und die dritte zu 16 Mark" (Luxemburger Wort, 31 octobre 1894) - le vétérinaire Charles SIEGEN (1842-1904), directeur de l'abattoir de la ville de Luxembourg, avait une certaine expérience avec les matières vaccinales du fait qu'il avait mis sur pied, avec l'appui du médecin et accoucheur Gustave FONCK (1835-1922), un Institut vaccinal produisant le vaccin de la variole de 1882 à 1904 (Theves).

Le corps médical était prêt: «Le Dr. Aug. WEBER fait part à un Journal de la Ville qu'il est depuis hier en possession d'un appareil injecteur sérothérapeutique» (L'Indépendance luxembourgeoise, 10 novembre 1894).

...et le grand-public de revendiquer le nouveau traitement:

«Bettendorf. La diphtérie a fait son apparition depuis quelque temps parmi les enfants de nos écoles, dont deux ont déjà succombé. Les écoles ont été fermées par ordre de l'autorité. On peut se demander pourquoi le gouvernement n'a pas encore pris les mesures nécessaires pour l'application de la nouvelle méthode du Dr Roux» (L'Indépendance luxembourgeoise, 4 décembre 1894).

L'achat de sérum promettant une belle publicité pour la monarchie établie au pays depuis novembre 1890 seulement, la Cour grand-ducale s'accrocha à l'action:

"Luxemburg, 10. Nov. Nach einer uns zugegangenen Mittheilung, haben Ihre Königl. Hoheiten die Großherzogin und die Erbgroßherzogin



Sèrum de l'Institut Pasteur (1942) (Collection de l'auteur)

der luxemburgischen Regierung eine Summe von tausend Franken zur Verfügung gestellt behufs Anschaffung von Heilserum gegen Diphteritis. Unsere Mütter und Kinder werden II. KK. HH. für diese liebevolle Gabe aus dem innersten Grunde des Herzens danken" (Luxemburger Wort, 10 novembre 1894). "Luxemburg, 12. Nov. Berichtigung. In unserer diesbezüglichen Mittheilung vom letzten Samstag ist zu berichtigen, daß Ihre Königl. Hoheiten die Großherzogin und die Erbgroßherzogin je tausend Franken gespendet haben behufs Anschaffung von Heilserum gegen Dyphtherie" (Luxemburger Wort, 12 novembre 1894).

A lire les gestes de solidarité on comprend un peu mieux ce que nos ancêtres entendaient par 'Belle époque': «Nous apprenons que le docteur Roux met à la disposition de notre Gouvernement le sérum nécessaire pour le traitement des cas de diphtérie qui pourront se présenter dans le Grand-Duché" (L'Indépendance luxembourgeoise, 11 janvier 1895).

Une fillette d'en avoir la vie sauve presqu'immédiatement après cette

belle promesse:

"Schrondweiler, 17. Jan. Das an Diphterytis [sic] erkrankte zehnjährige Töchterchen des hiesigen Gutsbesitzers Hrn. Meyers wurde durch Anwendung des Heilserums von dieser furchtbaren Krankheit geheilt" (Luxemburger Wort, 19 janvier 1895).

On dit que les médecins Auguste WEBER (1852-1936) de Eich et Paul KOCH (1842-1902) de L.-Ville développèrent un sérum antidiphtérique de leur propre invention (Journal, 22 décembre 2001).

«Depuis quelques jours, le Dr. Aug. WEBER suit à Paris les opérations du Dr. ROUX, l'inventeur du vaccin contre la diphthérie: on sait que ces opérations ont lieu à l'Institut Pasteur et qu'une forte somme a été mise à la disposition de ce dernier, grâce à la souscription ouverte par le Figaro et dont nous avons déjà parlé» (L'Indépendance luxembourgeoise, 24 octobre 1894).

"Die Herren Ärzte Dr. KOCH, Dr. FONCK und Herr Thierarzt Dr. SIE-GEN sollen von der Regierung nach Paris geschickt worden sein, um das Heilserum Behring [sic] gegen Diphteritis zu studieren" (Ardenner Zeitung, 10 novembre 1894). Ces quelques lignes soulignent l'intérêt que KOCH porta au traitement de la diphtérie – sans pour autant parler d'une quelconque production d'un sérum luxembourgeois.

#### La trachéotomie

La détresse respiratoire d'un patient était une vue inacceptable pour tout médecin d'où des traitements tout à fait agressifs dès l'antiquité: ASCLÉ-PIADE de Pruse au 1ier et ANTYLLOS au 2<sup>ème</sup> siècle connaissaient la trachéotomie - on abandonna l'intervention plus tard suite aux décès réitérés provogués par la blessure accidentelle d'une artère thyroidienne. Ce n'est qu'au 14ème siècle qu'on la réinventa, Pietro d'ABANO (1350-1416) abandonna l'ancienne incision «en collier» pour pratiquer une incision

#### «Certains vaccins se révélaient mortels par suite d'une réaction foudroyante et imprévisible, le choc anaphylactique.»

longitudinale. De l'anversois Thomas FIENUS (1567-1631) l'idée d'introduire une canule. L'intervention était classée «héroïque» jusqu'aux travaux de Pierre BRETONNEAU (1778-1862) et Armand TROUSSEAU (1801-1867) qui réussirent à lui enlever ce caractère d'opération déraisonnable dans les années 1820/30

Injection du sérum infructueuse suivie d'une trachéotomie à Bonnevoie en

"Bonneweg, 17. Febr. Das zweieinhalb jährige Töchterchen des hiesigen Gastwirtes Kimmel hatte die Dyphterie im höchsten Grade und seine letzten Lebensstunden waren gezählt. Ein städtischer Arzt hatte noch Rettung erhofft durch Anwendung von Heilserum, doch die Einspritzung desselben blieb ohne Erfolg, weil es schon zu spät war. Die letzte Hoffnung der Eltern beruhte jetzt nur mehr auf einer Operation. Unter Assistenz von Dr. Wehenkel machte Herr Dr. Ant. Kayser den Luftröhrenschnitt und setzte dem Kinde eine doppelte Kanüle ein. Gegenwärtig ist die Kleine außer Gefahr, und die glücklichen Eltern wollen hierdurch ihren Dank und ihre Freude öffentlich bekunden" (Luxemburger Wort, 17 février 1905) - le chirurgien Louis WEHENKEL avait installé une clinique privée au couvent des soeur de Sainte Thèrèse (Zitha) en 1899 et pratiquait place Guillaume à l'époque, Antoine KAYSER (1873-1932) était oto-rhinologue établi rue de L'eau.

#### Des mesures prophylactiques

"Der Kampf gegen die Diphterie-Bazillen. Vor längerer 3«it machte die Stadtverwaltung bekannt, daß die Diphteritis in Luxemburg und Umgegend epidemisch aufgetreten war. Bekanntlich werden die Diphterie-Bazillen sehr oft durch Gegenstände verbreitet, mit denen die Kranken in Berührung gekommen sind. Aber auch andere Vorsichtsmaßregeln dürfen keineswegs vernachlässigt werden: da besonders in Kleidern, Bettzeug, Teppichen u. dergl. der Krankheitserreger sich längere Zeit lebensfähig erhalten kann, hat die Polizei das Ausstauben solcher Sachen zu den Fenstern heraus zur Seite der öffentlichen Straße im Interesse der öffentlichen Gesundheit und Reinlichkeit strengstens verboten. Trotzdem wird dieses Reglement, besonders hinsichtlich des Ausstäubens von Teppichen mannigfach übertreten, und so wurden zahlreiche Stadtbewohner dieserhalb protokolliert. Etwa 40 derselben werden sich nächsten Dienstag vor dem Polizeirichter zu verantworten haben. Mit den Dienstboten sind zugleich die Herrschaften gerichtlich vorgeladen, da diese für ihre Untergebenen zivilhaftbar sind. Obige Zuwiderhandlungen werden mit Geldbussen von 1-10 Fr. und im Rückfall, unbeschadet der Geldbusse, mit 1-3 Tagen Gefängnis geahndet" (Luxemburger Wort, 14 janvier 1918) - défense de secouer literie et tapis côté rue.

Quand l'hygiène venait à manquer, les maladies infectieuses prenaient le dessus - les camps allemands grouillaient de puces et de poux, en plus des maladies infectieuses quotidiennes:

"Der Zeuge: Leubus war total verwanzt, Boberstein etwas besser. Die hygienischen Zustände waren mitunter fürchterlich. So litten wir beständig an Scharlach- und Diphterie-Epidemieen. Ärztliche Hilfe wurde uns wohl zuteil, doch gab man uns keine Medikamente, die trotzdem in Menge vorhanden waren, wie wir uns nach der Befreiung überzeugen konnten" (Luxemburger Wort, 21 janvier 1950).

#### La vaccination

Le pédiatre Béla SCHICK (1877-1967) originaire de Boglar sur le lac Balaton/ Hongrie, présenta un test cutané en 1913 qui permettait de voir si une immunité était donnée. Inutile de vacciner une personne présentant déjà une immunité – surtout que certains vaccins se révélaient mortels par suite d'une réaction foudroyante et imprévisible, le choc anaphylactique.

Un premier vaccin était développé par Emil Adolf von BEHRING (1854-1917) qui s'était inspiré d'une suggestion faite par l'américain Theobald Smith (1859-1934) en 1907. Présentation du vaccin le 18 avril 1913. Efficace sur les animaux de laboratoire, le mélange de toxine et d'antitoxine se révéla impraticable sur le terrain, car trop dangereux. Il fallait mieux! Un vaccin appelé «anatoxine» fut développé par le microbiologiste francais Gaston RAMON (1886-1963) en 1923 – un vaccin très discuté du fait que plusieurs accidents mortels firent mauvaise presse. Le médecin Ernest LAMBORELLE (1880-1936) de porter le problème de la vaccination obligatoire à la tribune de la Chambre des députés (Luxemburger Wort, 19 février 1935). Des risques qui n'empêchèrent pas les médecins-inspecteurs luxembourgeois de vacciner des classes entières:

«Dellen. Maladie contagieuse. Deux cas de diphtérie ayant été constatés parmi les enfants, la vaccination de tous les enfants a eu lieu hier par les soins de M. Weber, médecin-sanitaire à Redange-sur-Attert» (Luxembourg -Quotidien du Matin, 23 février 1937).

Mêmes mesures prises par l'occupant allemand:

"Dieser Tage wurden die Schulkinder der Stadt Arel [Arlon] gegen Diphtérie geimpft. Aehnliche Vorbeugungs-maßnahmen wurden in allen Lehranstalten der Stadt durchgeführt" (Luxemburger Wort, 25 janvier 1944). Une mesure draconienne digne du régime.



Gaston Ramon (1886-1963) dans son laboratoire de l'Institut Pasteur à Marnes-la-Coquette, travaillant sur la diphtérie vers 1935-1940. © Institut Pasteur/Musée Pasteur

La commune de Grevenmacher préféra v aller en douceur:

"Impfung gegen Diphterie. Für die Schulkinder und die noch nicht schulpflichtigen Kinder der Stadt Grevenmacher findet eine freiwillige Impfung gegen Diphterie statt und zwar am Montag, 15. August, von 3 Uhr nachmittags ab für die schulpflichtigen Knaben; am Mittwoch, 17. August, von 3 Uhr ab für die schulpflichtigen Mädchen; am Freitag, 19. August, von 3 bis 5 Uhr für die noch nicht schulpflichtigen Kinder vom 3. Lebensmonat ab. Für diejenigen Kinder, die bereits an Diphterie erkrankt waren, oder die während den legten drei Jahren gegen Diphterie geimpft worden sind, brauchen nicht angezeigt. Die Impfungen finden im Schulgebäude, Eingang Katharinenstraße, statt. Dieselben sind kostenlos" (Obermosel-Zeitung, 13 octobre 1945). Ce qui n'empêcha pas d'autres communes, de recourir à la force: "Kaundorf [Canton de Wilz]. Hier grassiert immer noch die Diphtérie. Seit Wochen, ja seit Monaten schon kommen wir nicht zur Ruhe und ab und zu muß ein junges Menschenleben dran glauben. So letzter Tage wiederum das Kind Geib. Soll es nicht möglich sein durch energisches Durchgreifen diese Gefahr ein für allemal zu bannen?"

(Obermosel-Zeitung, 12 avril 1946). "Kaundorf. Die Diphtérie, welche letztes Jahr sechs junge Leben hier vernichtete, ist erneut ausgebrochen trotz damaligen energischen Durchgreifens des Sanitätsdienstes. Möge es den Ärzten gelingen, den eigentlichen Herd dieser immer wieder aufflackernden Krankheit aufzufinden und zu vernichten. Soweit hier hygienische Mißstände, wie etwa das Fehlen gesunden Trinkwassers, eine Rolle spielen, darf unsere Gemeinde-verwaltung nicht zögern und soll für Abhilfe sorgen" (Obermosel-Zeitung, 6 juin 1947).

Un hot-spot comme Kaundorf dans une zone dévastée par la Rundstedt-Offensive en 1945, une population exigeant des mesures corsées, voilà deux arguments forts pour mettre un terme (provisoire) aux discussions sans fin et pour décider des vaccinations obligatoires:

"Grosbous. Da in unserm Dorfe ein-

zelne Fälle von Diphtherie vorkamen, wurden sämtliche Schulkinder durch den Sanitätsinspektor Dr. Weber aus Redingen geimpft" (Luxemburger Wort, 18 novembre 1947).

Même réaction corsée dans le canton de Clervaux:

"Hüpperdingen. In unserer Ortschaft wurden während der letzten Wochen verschiedene Kinder von Diphterie befallen. Bis jetzt zählt man sechs Erkrankungen, sodaß die Schule während drei Tagen geschlossen war. Sämtliche Kinder wurden vom Arzt gegen diese gefährliche ansteckende Krankheit geimpft" (Escher Tageblatt, 20 novembre 1946). Même réaction dans le canton de Esch s.Alzette: "Monnerich, Gemeinderatssitzung vom 6. Dezember 1946. Es wird beschlossen, die Schulkinder der Gemeinde gegen Diphterie impfen zu lassen" (Escher Tageblatt, 8 décembre 1946).

#### **Epilogue**

Compétences partagées:

"Es wurde von einem Schularzt vorgeschlagen, die Diphterie-Impfung obligatorisch zu machen. Das aber fällt unter die Kompetenz der Regierung resp. des Collège médical" (Luxemburger Wort, 25 novembre 1948) - or ces organes étaient plutôt opposés à la vaccination obligatoire. De nos jours la vaccination est offerte aux parents dans la cadre du vaccin la diphtérie, le tétanos, la coqueluche, les infections invasives à Haemophilus Influenzae de type b (méningite, épiglottite et arthrite), la poliomyélite, l'hépatite B, inoculé au 2<sup>ème</sup> mois de la vie des bébés. Nulle obligation, tout juste une recommandation...

- Robert Debré, Du centenaire de la mort de Pierre-Fidèle Bretonneau, 18 février 1962 https://www.academie-sciences.fr/pdf/eloges/bretonneau\_notice.pdf
- William Duckett, Dictionnaire de la Conversation et de la Lecture, Tome III, Paris Librairie de Firmin Didot frères 1872
- https://archive.org/stream/bub\_gb\_5E0\_GHk0GkEC/bub\_gb\_5E0\_GHk0GkEC\_djvu.txt
- Hans Schadewaldt, Streng auseinanderhalten, dans: Deutsches Ärzteblatt Nr.46 du 13 novembre 1985 p.3396. https://cdn.aerzteblatt.de/pdf/82/46/a3396.pdf
- Georges Theves, Vaccinations antivarioliques et Institut vaccinal à Luxembourg, dans: Annales de Médecine vétérinaire tome 135 p. 523-528, Bruxelles 1991.

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

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. COMPOSITION QUALITATIVE : Tremfya 100 mg solution injectable en serinque préremplie : Chaque serinque préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli : Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1\lambda), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN

groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la aine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastroentérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du

sont survenues plus fréquemment dans le

100 mg - 1 seringue préremplie 100 mg - 1 stylo prérempli

€ 2.114.09

leurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment

rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement

de sévérité légère à modérée ; aucun de ces effets indésirables n'était

grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. *Immuno*-

génicité : L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode

sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après

les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 %

des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médi-

cament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi

les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ

7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit

0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les ana-

lyses poolées de phase III, environ 9 % des patients traités par Tremfya

ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traite-

ment allant jusqu'à 156 semaines La présence d'anticorps anti-médi-

cament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la sur-

venue de réactions au site d'injec-tion. Déclaration des effets indési-

rables suspectés : La déclaration des effets indésirables suspectés après

autorisation du médicament est impor-tante. 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 pro-duits de santé, Division Vigilance, Boîte

Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet : www.afmps.be, e-mail :

adversedrugreactions@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de

Pharmacovigilance de Nancy, Bâ-timent 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

traîtement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. *Réactions au site d'injection :* Lors de deux études cliniques de phase III, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et dou-

recombinant. FORME PHARMA-CEUTIQUE: Solution injectable. La solution est limpide et incolore à LIFE CHANGES jaune clair. Indications thérapeutiques : Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Posologie et mode d'administration : Tremfya est destiné à You don't prescribe a être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement du psoriasis en plaques. Posotreatment, you prescribe logie : La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4 suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitean open mind ment doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traite-ment. *Personnes âgées* (≥ *65 ans*) Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. Insuffisance rénale ou hépatique : Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posolo-gique ne peut être faite. Pour plus Complete and durable d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir rcp. *Population* pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants skin clearance<sup>1</sup> et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. <u>Mode d'administration</u> : Voie sous-cutanée. Dans la mesure Plus de 50% des patients du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injecatteint et maintient un tion. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela PASI 100, sur base de approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adédonnées sur 4 ans.<sup>2</sup> quat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir rcp et la notice d'«Instructions d'utilisation ». Contre-indications: Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infec-tion active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active). Effets indésirables : Résumé One-Press du profil de sécurité : L'effet indési-rable le plus fréquent était l'infection Tremfya est indiqué UN STYLO PRÉREMPLI des voies respiratoires supérieures dans le traitement du SIMPLE D'UTILISATION Tableau récapitulatif des effets in-<u>désirables</u>: Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables obserpsoriasis en plaques POUR LES PATIENTS<sup>4</sup> modéré à sévère chez vés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise l'adulte qui nécessite un sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe Tremfya<sup>®</sup> (guselkumab) traitement systémique de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention par frequence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1000), très rare

base des données disponibles), **Tableau 1 : Liste des effets indésirables : Classe de système d'organes :** <u>Fréquence</u> Effet indésirable. Infections et infestations : <u>Très fréquent :</u> Infections des voies respiratoires supérieures. <u>Fréquent :</u> Castro-entérie. Fréquent : Infections à Herpes simplex. Fréquent : Dermatophytoses. Affections du système immunitaire : Peu fréquent : Hypersensibilité. Peu fréquent : Anaphylaxie. Affections du système nerveux : Fréquent : Gépalée. Affections du système nerveux : Fréquent : Gépalée. Affections du système nerveux : Fréquent : Gépalée. Affections de la paeu et du tissus sous-cutaré : Fréquent : Urticaire. Peu fréquent : Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : <u>Fréquent</u> : Réactions au site d'injection. <u>Description de certains effets indésirables :</u> Gastro-entérite : Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites

fournir des informations sur Tremfya. Cette information yous est proposée par Janssen

1. Blauvelt A et al, JAAD 2017; 76: 405-17. 2. Griffiths C.E.M. et al. Poster presentation Fall Clinical Dermatology 2019 3. RCP Tremfya. 4. Ferris et al, Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-To-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study, J Dermatology Treatment, 2020 Mar; 31 (2): 152-159

**Téléphone**: 0800 93 377 (BE) – 800 29 504 (LUX) E-mail: janssen@jacbe.jnj.com • Internet: www.janssen.com/belgium

> janssen / **Immunology**

2340

(< 1/10000), fréquence indétermi-née (ne peut être estimée sur la

# Mieux vivre la relation à soi et au monde après la crise sanitaire: la place des thérapies brèves plurielles



Co-organisé par l'Institut Milton Erickson Méditerranée (France) et l'Espace du Possible (Belgique), un cycle de 3 visio-conférences fut organisé pour les professionnels de la relation d'aide et de soins, dans le cadre de l'Académie d'été. Lors de ces trois matinées de formation professionnelle, trois thèmes ont été abordés: la relation au travail, la relation à la famille, la relation à soi et au monde. La 3e visio-conférence, organisée le 22 août dernier, avec pour thématique: «Comment penser la relation à soi et au monde après la crise sanitaire ?», fut l'occasion pour le Dr Yves Doutrelugne de développer ses propos notamment autour de l'application des thérapies brèves systémiques et stratégiques dans le trouble anxieux.

Céline Buldgen

Que peuvent apprendre les patients de cette crise sanitaire pour vivre Demain mieux qu'Aujourd'hui, mieux qu'Hier ? Pour Bertrand Piccard, psychiatre suisse: «Une crise, c'est une aventure qu'on refuse, une aventure, c'est une crise que l'on accepte.» et qui met déjà en lumière 4 mots: Choix, Crise, Aventure, Accepter.

Comment notre relation à soi et au monde s'est-elle modifiée dans ce contexte de crise sanitaire ? Depuis la nuit des temps, l'incertitude fait partie de la vie. Nous vivons comme si nous étions certains de la façon dont les évènements vont se passer, dont ils devraient se passer. Nous sommes remplis de certitudes, pas toujours de manière consciente d'ailleurs. Nous aimons être des «sachants». Le doute est peu valorisé. Par ailleurs, depuis

la nuit des temps, vivre c'est risquer. L'enfant qui vient de naître mourra, et jusqu'à sa mort, il rencontrera d'innombrables risques de toute nature, qu'ils soient connus et inconnus.

Cette pandémie de Covid-19 nous a tous plongés dans une grande variété d'expériences risquées d'une façon particulièrement inattendue, mondialisée créant une onde de choc personnelle et sociale. Chacun d'entre nous a vécu une introspection différente favorisée pour certains par le confinement.

Parmi les émotions mobilisées durant la crise sanitaire, le Dr Doutrelugne en a retenu arbitrairement trois: la peur, la tristesse et la colère. «Ces émotions peuvent évidemment se cumuler chez une même personne. Lorsqu'un patient ressent toutes ces émotions de

façon simultanée, nous avons l'habitude, en thérapie brève, de poser au patient la question que nous appelons «Le trou dans la coque». Cette question fait notamment référence à la tragédie du Titanic. Lorsqu'il y a un trou dans la coque du bateau, et qu'en même temps, les bateaux de secours sont mal rangés sur le pont, et qu'à cela s'ajoute aussi une panne d'électricité... une fois apaisé, qu'estce qui vous apportera le plus ?».

Deux points importants sont à retenir:

- 1. En thérapie brève, «Travailler une émotion» consiste à proposer au patient d'avoir une «émotion adaptée» à la situation.
- 2. L'émotion est un nom que l'on attribue à un signal corporel sensoriel automatique. Dr Doutrelugne:

«Nous ne décidons pas de faire apparaître ce signal et nous n'avons pas non plus consciemment la possibilité de le faire disparaître. Il survient dans un contexte particulier (contexte à quelqu'un ou contexte au monde...) et nécessite de s'adapter à une recherche de sécurité. Tant que la personne est associée tout va bien, l'émotion est adaptée. À partir du moment où l'émotion se dissocie (se dédouble), la personne risque de développer par exemple la peur d'avoir peur. Notre travail va alors consister à aider le patient à se réassocier à son émotion.»

Les thérapies brèves sont des psychothérapies humanistes, courtes et stratégiques qui permettent aux patients de se sentir rapidement mieux dans leur présent et d'envisager l'avenir plus sereinement. Les « Thérapies brèves plurielles » s'appuient sur différents outils complémentaires (hypnose stratégique, mouvements alternatifs pluriels...) issus de différents courants systémiques et orientés « solution(s) ».

#### Vaincre ses peurs

Durant cette crise sanitaire, la peur a sans doute été l'émotion la plus généralisée, la plus médiatisée.

Dr Doutrelugne: «Dès le début de cette crise sanitaire, la diffusion d'informations par les médias a été importante, exposant ainsi la population en quête de connaissances/de vérité à des informations inquiétantes et incertaines, des avis divergents voire contradictoires. L'actualité a été suivie de très près dans une sorte de boucle infernale. Et le même processus s'appliquait aux précautions sanitaires, aux différentes règles qui nous étaient imposées ou modifiées, etc. De manière obsessionnelle, nous portions

#### «Une crise, c'est une aventure qu'on refuse, une aventure, c'est une crise que l'on accepte.» Bertrand Picard

tous notre attention sur les risques. Tandis que les tentatives de solutions amplifiaient le problème, à défaut de le créer. La peur s'est progressivement installée, multipliant ainsi les «objets de peur» qui ont amené certains patients à réagir et d'autres à consulter. Peur pour soi-même, pour ses proches, peur des contacts rapprochés avec autrui, peur de ce que l'on apprend du Covid-19, peur pour son avenir (travail, famille, amis, équilibre budgétaire...)... autant d'inconnues à ruminer!»

Alors que faire avec toutes ces peurs embrasées ? Certains patients ont recours à l'aide de professionnels et à une démarche de soins (psychiatrie, (psycho)thérapie ou les deux). «Notre souffrance d'aujourd'hui est la conséquence prévisible de nos déficits d'apprentissages.», disait Mickaël Yapko, psychologue clinicien américain. En thérapie brève plurielle, le rôle du thérapeute sera d'identifier les apprentissages qui n'ont pas encore été réalisés par le patient. Chaque patient est unique, aussi unique que ses empreintes digitales comme l'affirmait Erickson. Certains sont des touristes, invités voire contraints et se disant sans problème. D'autres se complaisent d'une certaine façon dans la plainte, se disent victimes de ce qui leur arrive. Et d'autres, enfin, s'engagent activement dans une démarche de changement pour quitter leur souffrance actuelle et sont prêts à abandonner leur plainte. François Roustang, philosophe français, disait à ce sujet: «Le patient doit toujours pouvoir renoncer à guérir de son malêtre si cela lui chante.» et «Nous voulons seulement qu'il en décide.»

Avant de débuter les séances en thérapies brèves plurielles, trois points sont à clarifier dans la relation patient-soignant:

- le problème (qui n'est pas forcément la plainte),
- l'objectif du patient qui mérite d'être retravaillé avec lui pour être utile à son travail.
- l'engagement actif du patient à passer de son problème à son objectif thérapeutique. C'est ce que l'on appelle «le mandat thérapeutique (ou le mandat circulaire)» en thérapie brève

Après avoir écouté attentivement le patient anxieux, le thérapeute lui demandera d'établir une liste de «ses objets de peur actuels». Il se servira ensuite d'un questionnaire appelé «Pentagone» pour donner au patient l'opportunité de s'exprimer sur la manière dont il vit ses peurs au quotidien.

Cinq questions seront posées:

- 1. Comment sa peur s'exprime-t-elle corporellement?
- 2. Comment la peur a-t-elle modifié ses comportements, ses actions?
- 3. Comment cette peur a-t-elle modifié ses pensées, ses cognitions, ses représentations ? Que dit-elle de lui ?
- 4. Quelles sont les émotions associées à cette peur ?
- 5. A-t-il vécu un moment depuis lequel il n'est plus le même, il ne se reconnaît plus ?

#### Les tentatives de solutions

Parmi les changements de comportements du patient, le thérapeute sera particulièrement attentif à toutes les adaptations que tentait la personne pour faire face à cette nouvelle réalité à laquelle elle est confrontée. Qu'estce qui a changé dans ses façons d'agir depuis l'arrivée de la pandémie de Covid-19?

Ces façons d'agir sont généralement appelées les «tentatives de solutions».

Les solutions tentées n'ont - sauf exception - aucun intérêt et n'ont évidemment pas résolu le problème. On les trouve pêle-mêle: avoir quelqu'un avec soi, se renseigner, se divertir/s'occuper (jeux vidéos, réseaux sociaux...), les «analgésiques de la peur (alcool, tabac, médicaments, drogues...), la relaxation, le yoga, le jogging... On trouve également des tentatives de contrôle du risque qui ont amené certaines personnes à prendre des mesures de précaution extrêmes. D'autres personnes ont poussé l'évitement à l'extrême et se sont surconfinées en ne voyant qu'une seule personne pendant un certain laps de temps.

Peut-on considérer que tout problème répétitif est le fruit d'une erreur logique ? Les patients qui ont une simple difficulté cherchent à s'en sortir par le biais de la logique. Ils réussissent 9 fois sur 10. Dans de très rares cas, cela ne fonctionne pas. Ce qui était une simple difficulté devient dès lors un problème. Celles que l'on appelle alors «tentatives de solutions» sont pavées de bonnes intentions. Inefficaces, elles sont pourtant répétées. Les tentatives de solutions s'enchaînent désespérément et finissent par envahir la personne qui se dissocie du moment présent. L'anxieux, bien dissocié et noyé à 95% dans la recherche de solutions pour son anxiété, est dans la survie. Plutôt que de vivre pleinement sa vie, l'anxieux est ailleurs, il est dans une hypnose négative. Ses tentatives de solutions variées ont toutes un point commun: elles cherchent à se rassurer. Tel un paradoxe: «Plus le patient se rassure, plus il a peur» et «plus il a peur, plus il se rassure.». C'est ce cercle vicieux qu'il va falloir briser en thérapie brève.

#### Voir «Le pire du pire»

L'intervention paradoxale consiste à arrêter ces tentatives de solutions en les coupant et en amenant le patient anxieux à imaginer le pire qu'il puisse lui arriver jusqu'à sa mort pour chaque peur ou groupe de peurs. Cette in-



«Et alors?» ou face à une situation incertaine: «On verra». Ces deux bouts de phrase expriment des changements cognitifs importants face au risque.» Dr Yves Doutrelugne

tervention paradoxale est appelée «Le pire du pire». On pourrait penser que les personnes anxieuses sont des pessimistes car «elles voient toutes en noir». En réalité, quand on pose la question de «ce qui pourrait arriver de pire», les anxieux trouvent des solutions rassurantes: l'ambulance va arriver, je vais être traité aux Urgences, le médicament va agir, etc. Les anxieux sont finalement de grands créateurs de solutions rassurantes. Ce sont des incorrigibles optimistes anxieux. Chaque peur sera travaillée avec le patient l'une après l'autre jusqu'il imagine sa mort à chaque fois. Plutôt que de le rassurer, le thérapeute va faire voir au patient les évènements au pire, empêchant ainsi toutes les tentatives de solutions passées. On observera durant la consultation que le patient n'aura fait aucune crise de panique alors que sa propre mort a été évoquée à plusieurs reprises.

Vient ensuite la prescription de tâches. Il sera demandé au patient d'appliquer cette stratégie à toutes ses peurs par anticipation pendant plusieurs semaines. «Lorsque cette pratique de-

vient plus fluide pour le patient, nous sommes certains que les risques de résistance n'auront pas changés. C'est la façon de les gérer et d'y faire face qui est devenue littéralement différente, qui a été apprise par le patient. «L'optimiste anxieux devient ainsi un pessimiste serein». Il y a un intérêt majeur à ce type d'intervention: il permet une gestion des peurs actuelles et futures. Le patient s'est construit. Il a appris une «philosophie de vie» pour faire face aux risques. Il se surprendra à dire beaucoup plus souvent qu'avant face à une situation qui lui faisait peur auparavant: «Et alors ?» ou face à une situation incertaine: «On verra». Ces deux bouts de phrase expriment des changements cognitifs importants face au risque.», conclut Dr Doutrelugne. ■

#### Note sur l'orateur:

Médecin thérapeute, Yves Doutrelugne a créé l'Espace du Possible à Tournai en Belgique, et est l'auteur de nombreux ouvrages de référence en thérapies brèves et approches systémiques.



▼ Ca médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettre l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout affet un désirable suspecté. Voir buting le 48 au virus de la santé déclarent tout affet un désirable suspecté. Voir buting le 48 au virus de la santé de la santé déclarent tout affet un désirable suspecté. Moit l'authorité de la companie de portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. 4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications therapeutiques 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 monotherapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance un d'une contre-indication; en association à d'autres médicaments pour le tratement du diabète. (Pour les résultats des dudes se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémic, voir rubrique 4.4, 4.5 et 5.1), 4.2 pour. Chez les patients tolérant la doss de 5 mg d'ertupiliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insufficament une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insufficaient. Lorsque l'ertupilificaire est utilisée en asociation avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline peut être requise pour rédurie le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volémique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertupilifozine voir rubrique 4.9. L'acc as d'oubil d'une dose, le patient doit prendre cette dose des qu'il s'en rend compte. Les patients ne divent par se prendre une double dose de Steglatro le même jour. Populations particulières insuffisance rénale el lest recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et die le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients avant un eles traitiques estiments par s'entitée estime (Prés) est de façon persistante « 45 ml/min/1,73 m' ou si la CiCr reste de façon persistante « 45 ml/min/1,73 m' ou si la CiCr reste de façon persistante « 45 ml/min/1,73 m' ou si le CiCr

triglycérides, les variations médianes en pour centage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugilifozine 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 ertugilifozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%) et 4,00 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%) et 4,00 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%) et 15 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%) et 15 mg (4,7% et 4,1%)



## Chartres, la Femme en pierre

Diane de Margerie a passé son enfance en Angleterre et en Chine; sa jeunesse en Italie. Elle est romancière, traductrice, essaviste, biographe.

Sandrine Stauner-Facques

Son oeuvre fut saluée par le prix Médicis de l'essai en 2004 pour Aurore et George (Albin Michel, 2004), par le prix France-Amérique pour Edith Wharton, lecture d'une vie (Flammarion, 2000) et par le prix Marcel Proust pour Le Ressouvenir (Flammarion, 1985). Elle a obtenu le prix Prince Pierre de Monaco en 2001 pour l'ensemble de son œuvre.

Son nouvel ouvrage évogue son éblouissement, sa passion pour la cathédrale de Chartres.

«Immuable ? Qui a dit immuable ? Elle n'est jamais la même. Je l'ai vue transparente, son toit vert suspendu dans le givre; je l'ai vue luisante et noire et nue comme le dos d'un dauphin bondissant; je l'ai vue poreuse, ravagée, grise de bruine comme une série de cavernes grignotées par la mer; je l'ai vue telle une pieuvre lumineuse, les bras prédateurs, avide et blanche de soleil; je l'ai vue droite et pure comme une falaise à pic. Peut-être est-ce à cause de ces incessantes métamorphoses que, sans pouvoir en préciser l'instant, je me suis laissé prendre. Parce qu'elle n'est jamais la même. Seuls les lieux ne cessent de changer. Les êtres ont beau avoir des facettes multiples, si bien qu'il leur arrive de ne pouvoir s'y reconnaître eux-mêmes, ils ne sont pas, à chaque instant du jour, capables de changements qui ont la force, la durée, la légèreté et la violence des métamorphoses séculaires. Le seul fait de savoir que, sans erreur possible, la Femme en pierre me survivra, me rassure.» La pierre ici est métaphore de vie.

## Luxfly Skydive

Un bâtiment de 30m de haut le long de la E411! L'endroit où vous pouvez découvrir les sensations d'une chute libre et pratiquer un nouveau sport.

Depuis la nuit des temps, l'Homme rêve de faire comme les oiseaux: VO-IFR I

Ce simulateur situé à Sterpenich est l'un des plus hauts du monde. Ses 4 moteurs propulsés créent un flux d'air nous permettant de vivre les sensations d'un saut en parachute. C'est à chaque vol, une poussée d'adrénaline assurée qui vous donne envie de recommencer!

Cette sensation de légèreté vous apporte alors un bien-être physique et émotionnel illimité.



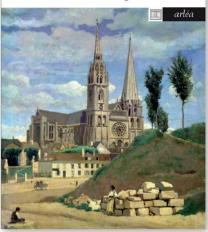
Cette activité est accessible à tous. De 4 à 104 ans, valide ou personne à mobilité réduite, volez en toute sécurité grâce à nos moniteurs diplômés.

LUXFLY, réel pôle événementiel, est également l'endroit idéal pour vos événements (team building, séminaire médical, etc.).

À la base de ce projet hors du commun, Steve et Magali Braff. Ce couple passionné de parachutisme est à la

#### CHARTRES LA FEMME EN PIERRE.

Diane de Margerie





#### **GAGNEZ**

> Des exemplaires de Chartres, la Femme en pierre de Diane de Margerie

Merci aux éditions Arléa

> 1 pack FALCON 9 d'un valeur de 149,90 euros

Voir la description du pack sur le site: Formation, équipement de vol compris, 2 vols équivalents à 4 sauts d'avion en chute libre. Certificat de vol....

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

tête de StarFly World, une société de consulting spécialisée dans le développement de simulateurs de chute libre dans le monde.

Réservez votre baptême FALCON 9 sur www.luxfly.lu et choisissez votre date et heure.

# DANS UN MONDE QUI CHANGE VOTRE PENSION S'ANNONCE PROMETTEUSE



Avec **OptiLib**, profitez des avantages qu'offre le régime de pension dédié aux **professions libérales**.

Contactez notre Centre Professions Libérales au (+352) 42 42-27 00.





La banque et l'assurance d'un monde qui change

# VACANCES DE TOUSSAINT







#### 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

#### Directrice artistique

Nathalie Ruykens nruykens@dsb.lu

#### **Photographes Semper**

Michel Brumat, Dominique Gaul

#### Ont collaboré à ce numéro

Dr H. Kugener, C. Vrancken

#### **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 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



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

chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de

grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP). Enfants et adolescents ânés de 6 à 17 ans La sécurité du produit a été

évaluée chez 502 enfants (204 enfants ânés de 5 à 10 ans

préalablement immunisés avec au moins une dose de

adolescents ânés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les

plus fréquents étaient : <u>Affections du système nerveux :</u> Fréquent : Céphalées <u>Affections gastro-intestinales :</u> Très

fréquent : Diminution de l'annétit Fréquent : Vomissement

diarrhée Affections de la neau et du tissu sous-cutané :

Fréquent : Enuntion cutanée : urticaire ou énuntion à type

d'urticaire Troubles généraux et anomalies au site

d'administration : Très fréquent : Initabilité : éruthème au

site de vaccination : induration/conflement ou douleur/

manuaise qualité · Sensibilité au site de varrination (dont

limitation des mouvements) Fréquent : Fièvre. Il est possible que, d'autres effets indésirables, préalablement observés

chez des noumissons et des enfants ânés de 6 semaines à

5 ans snient annlicables à cette classe d'âne. Cenendant

ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. Informations

supplémentaires dans les populations particulières Les

enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules

souches hématopoliétiques présentent des fréquences

similaires d'effets indésirables evrentés nour céntralées

vomissements, diarrhée, fièvre, fatique, arthraloies et

et plus et personnes âpées La sécurité du produit a été

évaluée dans 7 études diniques incluant 91 593 adultes

âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à

48 806 adultes; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et

45 291 /92.8 %) ânés de 65 ans et nlus. L'une des 7

études incluait un groupe d'adultes (n=899) âpés de 18 à

précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcinue

nolynsidique. Parmi les adultes vaccinés nar Prevenar 13.

1 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent

l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient nas été

vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique

effets indésirables a été associée à un âce plus élevé : les

adultes ânés de nius de 65 ans (quel que soit leur statut de

vaccination pneumococcique antérieur ont présenté moins

d'effets indésirables que les adultes plus ieunes, avec des

effets indésirables plus courants chez les adultes les plus

jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'ânes à l'evoention des vornissements très fréquents

(> 1/10) chez les adultes ânés de 18 à 49 ans et fréquents

/entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âges, et de

la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à

29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âges. Une

douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi

ou'une limitation importante des mouvements du bras ont

été rannortées très fréquemment chez les adultes de 18 à

39 ans, et fréquemment dans tous les autres oroupes

d'âges. Effets indésirables au cours des études cliniques

recherchés quotidiennement agrès chaque vaccination

pendant 14 iours dans 6 études et pendant 7 iours dans

les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13

chez l'adulte: <u>Troubles du métabolisme et de la nutrition :</u> Très fréquent : Diminution de l'appétit <u>Affections du</u>

système nerveux : Très fréquent : Céphalées <u>Affections</u> gastro-intestinales : Très fréquent : Diarrhée, vomissement

(chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent

Vomissement (chez les adultes âpés de 50 ans et plus) Peu

fréquent : Nausée Affections du système immunitaire : Peu

fréquent : Réaction d'hypersensibilité incluant cedème de la

face, dyspnée, bronchospasme Affections de la peau et du

tissu sous-cutané : Très fréquent : Eruption Troubles

umococcique polyosidique au moins 3 ans avant

nies qui étaient très fréquents. Adultes âgés de 18 ans

. Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient nas recu de vaccin pneumococciquel. Chez les enfants et

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevers 13 expersion rijectable Vacion preumococique polysidique conjugal (13-velori, adoxide) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 doze (5,5 ml) confert :
Polyside preumococique sinting 12 22 pp, projecté preumococique sinting 6 22 pp. Projecté preumococique sinting 6 20 pp. Projecté preumoco

moins un mois entre les doses. La première dose neut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose Primovaccination en deux doses Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination nénéralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose neut être administrée à partir de l'âne de 2 mois nuis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). Prématurés (< 37 semaines de nestation). Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0.5 ml chaquine La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses la nremière dose étant administrée à l'âne de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La mustrième dose (rannel) est recomm entre l'âge de 11 et 15 mais (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP).Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 7 mois issons âoés de 7 à 11 mois Deux doses, de 0,5 ml chacune avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de Deux doses de 0.5 ml chacune avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). Enfants et adolescents ânés de 2 à 17 ans line seule dose de 0,5 ml. Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevena (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae) Prevenar 13 contient les mêmes sérntynes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM..... Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. Jeune enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar /7-valent/Les ieunes enfants qui sont considérés doivent recevoir une dose de 0.5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une rénonse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière doss de Prevenar (7-valent) (voir nubrique 5.1 du RCP). Enfants et adolescents ânés de 5 à 17 ans Les enfants ânés de 5 s'ils ont oréalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la demière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées Une seule dose La nécessité de revaccination avec une dose supplémentaire statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyosidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). Populations particulières Les personnes ayant des affections sous iacentes les prédisposant à des infections invasives à neumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VHI. v compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent oneumococcique polyosidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Che. les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopolétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0.5 ml charune. La nrimovaccination comprend trois doses la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1). Mode d'administration Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antérolatérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. CONTRE-INDICATIONHypersensibilité aux rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphtérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile

aiqué sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination, EFFETS INDESIRABLES L'analyse des taux de déclaration decuis la comme

cotentiel accru de consulsions, accompagnées ou non de fiève, et d'écisodes d'hydotonie-hydotonie-hydoréactivité (EHH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'Infantix heva par rapport à l'administration de

Prevenar 13 seul. Les effets indiscitables rapportés fors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans cette rubrique pour tous les groupes d'age, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence

et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥1/10), fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10000, <1/1000), très rare (<1/10000) ; et non déterminé (ne peut être estim

à partir des données disponibles). Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans. La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429

nourrissons en bonne santé ágés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins

pédiatriques habituels (noir rubrique 4.5 du RO?). La sécurité chez 354 enfants (lagés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les

enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'imitabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons

vaccinés à l'âce de 2, 3 et 4 mois, une aucmentation des cas de fièvre ≥ 38 °C ont été sionalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar (7-valent) de manière concomitante avec Infanix hexa (28,3 % à 42,3 %) car

rapport à œux vaccinés avec Inflamix hexa seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre ≥ 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nounissons vaccinés simultanément

réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les noumissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. Effets indésirables au cours de

études chiriques Au cours des études chiriques, le profit de séconté de Prevener 13 a été comparable à celui de Prevener Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indistriables isses des études chiriques Prevener 13 : <u>Afficirions du système immunitaire</u>. Peter d'Apprés chiriques Prevener 13 : <u>Afficirions du système menseur.</u> Peu fetquert : Chousisions ly compris comunitaire place : <u>Peu sont de Propris de La Prevener de Pr</u>

request consistency compare consistence series parts reported to the consistence of the c



périeux et aromaies au site d'administration. Ples réporter les authes à part de la 39 ans ; industrial proprieur au site de vescriation à visualité au site de vescriation à visualité signe de la 39 ans ; industrial proprieur au site de vescriation à visualité signe de la 39 ans ; industrial proprieur au site de vescriation ; douteur servait les réquertes chez les adultes àgis de 18 à 39 ans ; industrial proprieur à la réporte de la réporte de la de vescriation ; douteur servait les réquertes chez les adultes àgis de 18 à 29 ans plus intégrant ; lumphosériographie localisée à le région du site de vencriation ; mobiles moudeurs de servait les réquertes servait les réportes de les télégrantes de le région de la linéar de la région de la filier de des contains ; mobiles moudeurs servait les des adultes de la filier de la vencirie permanent su diétaint les filiers de servaites des réportes des réportes propriées de les révers des réportes servaites servait les réportes de la filiers de la révoite des les léves des vencires montaines de les containes servaites de la filier de la sont present parties de les vencires permanents qui étaint les filiers des filiations de la filiers de la sont present de les vencires permanents qui étaint les filiers de les réportes des révers des révers des révers de les vencires des réportes de les vencires de les vencires des révers de les vencires de les vencires de les vencires de la révers de la vencire de la révers de la vencire des filiers des des des des des des des les vencires de la révers de les vencires des les vencires de la révers de les vencires de la révers de les vencires des les vencires de la révers de les vencires de la révers de l'avers de les vencires de la révers de la révers de l'avers de l'ave

▼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 serinque préremplie. Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** <u>Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie.</u> 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 hanster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable (injection) Solution stérile, limpide à 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 écsino-philes 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. <u>Polypose naso-sinusienne (PNS)</u> Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlés 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<br>(toutes les deux semaines) |
|---------------------------|------------------------------------|---|
| Moins de 60 kg            | 400 mg (deux injections de 200 mg) | 200 mg  |
| 60 kg et plus             | 600 mg (deux injections de 300 mg) | 300 mg  |

Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. Asthme La dose recommandée de dupilumab chez l'adultes 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. <u>Dose oubliée</u> 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 177 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 dupillumab 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'apparait 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** <u>Dermatite atopique</u> Adultes atteints de dermatite atopique <u>Résumé du profil de sécurité</u> 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 avant 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. <u>Tableau des effets indésirables</u> 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 dupliumab pendant au moins 1 an. Le Tableau 2 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique et/ou le suivi depuis la commercialisation, 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 (≥ 1/1 0 000 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 atonique

| Classe de systèmes d'organes MedDRA                        | Fréquence                 | Effet indésirable  |
|--|---------------------------|--|
| Infections et infestations                                 | Fréquent                  | Conjonctivite Herpès oral  |
| Affections hématologiques et du système lymphatique        | Fréquent                  | Hyperéosinophilie  |
| Affections du système immunitaire                          | Très rare<br>Indéterminée | Maladie sérique/réaction de type maladie sé-<br>rique Réaction anaphylactique* Angioedème* |
| Affections du système nerveux                              | Fréquent                  | Céphalée   |
| Affections oculaires                                       | Fréquent                  | Conjonctivite allergique<br>Prurit oculaire Blépharite                                     |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques            | Indéterminée              | Arthralgie*  |
| Troubles généraux et anomalies<br>au site d'administration | Très fréquent             | Réactions au site d'injection  |

\*d'après le suivi depuis la commercialisation 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 àgés 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 (AD-1626). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de sécurité do servé à la semaine 16 dans l'étude AD-1526. Le profil de sécurité à long terme du dupilumab observé chez les adolescents était en accord avec celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique <u>Asthme Résumé du profil de sécurité</u> 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 DR112544 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. *Tableau des effets indésirables* Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévére ont été évalués dans 3 esasis multicentriques randomisé adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévére ont été évalués dans 3 esasis multicentriques randomisé adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévére out été évalués dans 3 esasis multicentriques randomisé intalés associée à deux autres traitements de maximum, ont été inclus (VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une des effets indésirables indésirables présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée

| Classe de systèmes d'organes MedDRA                          | Fréquence   | Effet indésirable   |
|--|---|---|
| Affections du système immunitaire                            | Très rare<br>Indéterminée                         | Réaction anaphylactique<br>Angioedème*  |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques              | Indéterminée                                      | Arthralgie*   |
| Troubles généraux et anomalies au site d'admi-<br>nistration | Très fréquent<br>Fréquent<br>Fréquent<br>Fréquent | Érythème au site d'injection<br>Œdème au site d'injection<br>Douleur au site d'injection<br>rurit au site d'injection |

"d'après le suivi depuis la commercialisation <u>Polypose naso-sinusienne Résumé du profil de sécurité</u> Les évènements 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. <u>Tableau des effets indésirables</u> 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 et/ou le suivi depuis la commercialisation par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10; fréquent (≥ 1/100 à < 1/100 à < 1/100 na (> 1/100 na); très rare (< 1/1000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 4 : Liste des effets indésirables dans la PNS** 

| Classe de systèmes d'organes MedDRA                        | Fréquence    | Effet indésirable   |
|--|--------------|---|
| Infections et infestations                                 | Fréquent     | Conjonctivite   |
| Affections hématologiques et du système lymphatique        | Fréquent     | Hyperéosinophilie   |
| Affections du système immunitaire                          | Indéterminée | Réaction anaphylactique*<br>Angioedème*                   |
| Affections musculo-squelettiques et systémiques            | Indéterminée | Arthralgie*   |
| Troubles généraux et anomalies<br>au site d'administration | Fréquent     | Réaction au site d'injection<br>Œdème au site d'injection |

"d'après le suivi depuis la commercialisation Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS *Hypersensibilité* Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique 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 atonique avant 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 herpeticum Des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atonique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpeticum ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. Hyperéosinophilie Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/ul) 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. <u>Population pédiatique</u> Le profil de sécurité observé chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique était similaire à celui observé chez les adultes. Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme a été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de sécurité observé était similaire à celui observé chez les adultes. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou – Site internet; www.afmps.be – E-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy-crpw@chru-nancy.fr\_Tél.: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 383 656085/87 – Fax: (+33) 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/11/7/1229/001 - EU/1/7/1229/002 - EU/1/7/1229/003 - EU/1/7/1229/003 - EU/1/7/1229/003 - EU/1/7/1229/005 - EU/1/7/1229/007 - EU/1/7/1229/008 - EU/1/7/1229/007 - EU/1/7/1229/008 - EU/1/7/1229/007 - EU/1/7/1229/008 - EU/1/7/1229/008 - EU/1/7/1229/007 - EU/1/7/1229/008 - EU/1/7/1229 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 06/2020 DELIVRANCE : SUR PRESCRIPTION MEDICALE

#### **UNE NOUVELLE DIRECTION**





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

## POLYPOSE NASO-SINUSIENNE SÉVÈRE\*

# ASTHME SÉVÈRE\*

#### **ADMINISTRATION\*\***

- · Au cabinet médical
  - · À la maison



#### **DOSAGES**

#### Polypose naso-sinusienne sévère:

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

#### **Asthme:**

- 200mg : asthme sévère ; une dose initiale de 400 mg, suivie d'une dose de 200 mg toutes les 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

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

sanofi Belgium, MAT-BE-2000809, V1, 10/2020

- \* 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











▼ DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Jardiance 10 mg comprimés pellici <u>lés :</u> chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. <u>Jardiance 25 mg comprimés pelliculés :</u> ch imé contient 25 mg d∗empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés, <u>Jardiance 10 mg comprimés pelliculés ;</u>comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boebringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé 9,1 mm). <u>Jardiance 25 mg comprimés pelliculés :</u> comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo d Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). INDICATIONS THERAPEUTIQUES 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 obycémique et les événements cardiovascula 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** <u>Posologie</u> 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**). <u>Populations particulières</u> Insuffisants rénaux En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empaglificaine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les catients présentant un DFGe ≥60 ml/min/1.73 m² ou une CICr (clairance 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 CICr <60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFGe chute chroniq dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la CICr en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la CICr en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la CICr en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la CICr chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 ml/min/1,73 m² ou la CICr chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 ml/min/1,7 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 natients. Insuffisants hénatiques Aucune adantation nosologique n'est nécessaire chez les natients 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 pécilatrique La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été étables. 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 lité 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 INDESIRABLES Résumé du profil de sécurité Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2ont été inclus dans des études cliniques afin d-évalue la sécurité d'emploi de l'empagifilozine, parmi l'esquels 10 004 patients ont reçu l'empagifilozine 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 uranes per empagninarier à ce sommaire à coine des pareires soos productur. Ceirei microriale le plus inéquentient dépoire à eter hypotyceme su de rounaison de l'empagnificaire en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). Liste des éfets indésirables plus entre de système d'organe et termes préférentiels MediDNA, rapportés chez les patients ayant repu de l'empagnificaire 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 (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à <1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 à < 1/1.000 à < 1/1.000, rare (≥ 1/10.000 à < 1/1.000) ou très rare (< 1/10.000), et fréquence indéterminée (ne neut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rannortés 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 génitalesa, infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urosepsis)a, Fréquence indéterminée: Fascilite nécrosante du nérinée (nannrène de Fournier)\* • Troubles du métabolisme et de la nutrition : Très fréquent : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline)a, Fréquent : Soif, Rare : Acidocétose diabétique\* • Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Prurit (généralisé), Rash, Peu fréquent : Urticaire, Fréquence indéterminée : Angio-œdème • Affections vasculaires : Peu fréquent : Hypovolémiea • Affections du rein et des voies urinaires : Fréquent : Augmentation des mictionsa, Peu fréquent : Dysurie • Investigations : Fréquent : Augmentation des lipides sériquesb, Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanquine/baisse du débit de filtration glomé-rulairea, Augmentation de l'hémato-critec². Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires ª Par rapport à l'inclusion les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagifilozine 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 IDL 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'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empaqliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0.1 % nour le placebo. Dans l'étude FMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite 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 ence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en associativ avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la lingiliptine 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 naifs 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 (empagifilozine 10 mg : 16.1 %, empagifilozine 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 : empagifilozine 10 mg : 19,5 %, empagifilozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagifilozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MLI) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline outo 7/1, le assecte à mainte et mougher process pointence (me) aréce de sais incomme (part moutement et le glandami et a l'épition de l'active de l'a metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, er complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naifs 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 trattement 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 traitemen quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 %, placebo : 0,5 % empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). Candidose vaginale, vulvovaginite, balante et autres infections génitales. Des candidose 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 pa liflozine 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. <u>Augmentation des mistions</u> Une augmentation des mistions (comprenant les termes prédéfinis de pollakturie, 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'empagifilozine (<1 96). Infection des voies urinaires La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients tés 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 fréquentment 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 prédéfinis 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'empagifilozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagifilozine 10 mg 0,6 %, empagifilozine 25 mg 0,1 %, placebo 0, 5%; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagifilozine 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 che 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 DFGe s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFGe moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguiés pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. 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 : <u>Belgique</u>: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé · Division Vigilance. Boûte postale 97, 8-1000 BRUXELLES Madou Stie internet: www.afmps.be / e-mail: patientinfo@fagg-afmps.be - Luxembourg: - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg, pharmacovigilanca@msetat.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 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 (Jardianc





