

Semper

LUXEMBOURG

L'ECongrès de la SALF

- Epigénétique et andrologie
- Sténoses urétrales et fertilité
- Avenir des cultures cellulaires

EDITO

Droits fondamentaux:
le grand tour de pass-pass

Meeting
Diagnostic
et traitement
de l'amyloïdose
hATTR

Pharmacovigilance des vaccins COVID-19

- Notification des effets indésirables
- Bases de la pharmacovigilance
- How the safety of the new COVID-19 vaccines will be monitored



RECHERCHE
L'étude Nutriomix

HISTOIRE
Echinococcose mortelle en 1899

XELJANZ[®]
[tofacitinib citrate]



La puissance domptée

Bientôt disponible dans la PR
Demande de remboursement en cours



PR: Polyarthrite Rhumatoïde

▼ 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. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés.** Composition : Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de Filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de Filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 16 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés :** Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication :** Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration :** Le traitement par le Filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie :** La dose recommandée de Filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement :** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP).

Tableau 1 : Paramètres biologiques et recommandations de surveillance

Paramètre biologique	Action	Recommandation de surveillance
Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10 ⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient.
Nombre absolu des lymphocytes (NAL)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10 ⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.	
Hémoglobine (Hb)	Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.	
Paramètres lipidiques	Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie	12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Populations particulières/Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [Cl_{CR}] ≥ 60 ml/min). Une dose de 100 mg de Filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (Cl_{CR} 15 à < 60 ml/min). Le Filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (Cl_{CR} < 15 ml/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (grades A ou B de Child-Pugh). Le Filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité du Filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables :** Risques du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %).

Tableau récapitulatif des effets indésirables Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100).

Tableau 2 : Effets indésirables

Fréquence*	Effet indésirable
Infections et infestations	
Fréquent	Infection des voies urinaires Infection des voies respiratoires supérieures
Peu fréquent	Zona Pneumonie
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Neutropénie
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Peu fréquent	Hypercholestérolémie
Affections du système nerveux	
Fréquent	Sensations vertigineuses
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	Nausées
Investigations	Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang
Peu fréquent	

*Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les études. FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu Filgotinib 200 mg.

Modification des paramètres biologiques Créatinine Le traitement par le Filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était, respectivement, de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour Filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le Filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rapports LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le Filgotinib et sont restés stables par la suite. **Description de certains effets indésirables** Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe Filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie et Filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe Filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie et Filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 % par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), l'infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe Filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX (FINCH 3), la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0,2 % et de 0,2 % et de 0,2 % dans les groupes Filgotinib 200 mg en monothérapie, Filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe Filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 % par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le Filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le Filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1 et 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était, respectivement, de -16 (449), de 61 (260) et de 33 (80) U/L pour le placebo, le Filgotinib 200 mg et le Filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) et pendant 12 semaines, des élévations de la CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, Filgotinib 200 mg et Filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. **Expérience des études d'extension à long terme** Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du Filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans (parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le Filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du Filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Division Vigilance, Eurostat 01, Place Victor Horta 40/40, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreact@afmps.be. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Gilead Sciences Ireland UC, Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. Représentant local : Galapagos Biopharma Belgium B.V. Generaal De Wittestraat 11 A 3, 2800 Mechelen. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1480/001-002-003-004.

Mode de livraison : Sur prescription médicale. Date de mise à jour du texte: 09/2020.

Droits fondamentaux: le grand tour de pass-pass



Il y a quelques heures, Emmanuel Macron évoquait le «pass sanitaire»... C'est tendance, un «pass». Dans une France qui a usé et abusé des attestations de sortie, un «pass» c'est politiquement plus correct qu'un Ausweis. Et puis on dit sanitaire, pas vaccinal. C'est plus cohérent aussi lorsque l'on a juré les grands dieux que la vaccination ne serait pas obligatoire. Sans compter qu'au train où va la vaccination, le pass sanitaire sera plus facile à mettre en oeuvre qu'un pass vaccinal. Le pass sanitaire à la Macron, ça ressemble à une carte de fidélité sur laquelle on accumulerait des points. Des points si on a été testé récemment, des points si on a fait la maladie, des points si on a des anticorps. C'est fou tout de même: on ne veut pas tenir compte du statut immunitaire pour proposer le vaccin en priorité à ceux qui en ont le plus besoin, mais pour aller au théâtre oui. Ou au cirque, cela dépaysera moins le peuple habitué à une gestion de crise clownesque depuis une année.

Mais il n'y a pas que Macron. Dans de nombreux pays le fichage sanitaire se met en place. En Autriche, par exemple, le gouvernement a exigé la production d'un test négatif à la COVID-19 pour avoir le droit de se rendre chez le coiffeur. Dame, il paraît que le monde de l'entreprise serait demandeur. Il paraît que les restaurateurs seront très heureux de scanner votre smartphone avant de vous autoriser à prendre place. Enfin... les restaurateurs... nous supposons qu'on parle des grandes chaînes... on y a tellement pris goût aux chaînes depuis 2020. Oui, à force de perdre l'odorat, notre société a des goûts bizarres. Moi, ce sera plutôt le dégoût.

Dégoût de voir comme l'effilochage de nos libertés s'est accéléré en quelques mois. Dégoût de penser que la génération née en 2020 n'aura vu de près que quelques visages pendant les mois que l'on nous disait pourtant essentiels au développement. Dégoût de voir fermer les commerces les uns après les autres. Mais il paraît que ce n'est pas grave, ces indépendants qui mettront la clé sous le paillason après avoir mangé les économies de toute une vie. Cela permet de nettoyer, estimait le patron d'une grande banque belge. Dégoût de voir des gens verbalisés pour des motifs aussi abscons, et je pourrais économiser trois lettres. En Moselle, on impose le masque pour se promener tout seul dans les bois ou la campagne, tandis qu'en Belgique on maintient des interdictions que bafouent même ceux qui les ont votées. Ne dit-on pas que si une loi n'est respectée par personne, c'est qu'elle est mauvaise? Dégoût de voir la culture abandonnée. Les arts enchaînés, cela ne vous rappelle rien? Une société qui maintient fermés ses théâtres, contre toute évidence, est une société qui va mal.

...

...

Au Luxembourg, le passeport vaccinal, il semble qu'on n'en veuille pas. Le passeport sanitaire, lui, fait son chemin dans les esprits. Toujours la fameuse nuance. Et de toute façon, le pays pourrait-il se permettre de faire cavalier seul? N'avons-nous pas dû nous coucher, déjà, sous les pressions de nos voisins, pour fermer nos restaurants? Même si nous savions qu'ils n'étaient pas les lieux de propagation du virus.

Quoiqu'il en soit, à l'heure où je vous parle, je suis entre ma première et ma seconde - ou devrais-je dire deuxième - dose du vaccin. Ce faisant, j'espère diminuer par 20 mon risque de faire une forme symptomatique ou grave de la COVID-19. C'est ce que disent les statistiques, avec une diminution de 95%, y compris chez les patients à risque. Compte-tenu de mon âge (légèrement) et de mon profil de risque (plus lourdement), j'ai calculé mes «chances» d'hospitalisation à 3,2%, et mon risque de décès à 0,186%, en cas d'infection. Sur ce plan, le vaccin sera pour moi beaucoup plus efficace que la perte de poids. En vaccinant 100.000 râleurs dans mon genre, on économise donc 177 décès. Alors que quand on passe l'arme à gauche... c'est toujours à 100%.

Ces chiffres, je les connais. J'étais fort en math avant d'être fort en gueule. Mais si je me suis fait vacciner, c'est aussi pour qu'on nous fiche enfin la paix. Pour que l'existence puisse reprendre son cours, que la survie cède la place à la vie. En me faisant vacciner, j'espère bien sûr préserver mes chances de voir naître mes petits-enfants, de voir sourire ce petit ou cette petite qui m'appellera Papy - et pourquoi pas Parrain, d'ailleurs. Mais j'aspire surtout à ce que ceux-ci grandissent dans un monde libre. Car ma plus grande crainte, aujourd'hui, n'est pas le virus. L'humanité en a vu d'autres. Non, ce qui me fait beaucoup plus peur, c'est que l'acceptation résignée par la population de mesures liberticides ait ouvert une brèche dans le socle de nos droits fondamentaux. Et en la matière, la perspective du passeport sanitaire - que j'appelle l'étoile bleue - n'est guère de bon augure.

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



D-FUSION FILM 800 FILM ORODISP 28	17,53 €
D-FUSION FILM FOLIC FILM ORODISP 28	19,29 €
D-FUSION PEARL 2000 CAPS 84	9,59 €
D-FUSION PEARL 800 CAPS 84	8,18 €
D-FUSION PEARL FOLIC CAPS 84	15,40 €
D-FUSION TABS 2000 COMP FONDANT 84	13,82 €
D-FUSION TABS 800 COMP FONDANT 84	9,91 €

La carence en vitamine D nous concerne tous !

NOUVEAU

D-Fusion®

la gamme de vitamine D3 innovante et la plus complète

**Agit sur le système immunitaire
Maintien de la solidité des os**



**Film orodispersible à déposer
sur ou sous la langue :**

polymère naturel - absorption sublinguale
- destiné plus particulièrement aux patients
dysphagiques et/ou ayant des problèmes
de malabsorption



Comprimé fondant :

absorption sublinguale -
goût adapté à l'âge du patient



Capsule molle :

petite perle à base d'une solution huileuse
pour une absorption optimale

Destiné aux adolescents et aux adultes - Prise journalière
Un complément alimentaire ne peut remplacer une
alimentation variée et équilibrée, ni un style de vie sain.



colepharmaceuticals

Trimbow® 87/5/9µg

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹

La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme^{1*}



* Traitement d'entretien chez les patients asthmatiques adultes insuffisamment contrôlés avec une combinaison d'entretien d'un LABA et d'une dose modérée d'ICS, ayant présenté, au cours des 12 derniers mois au minimum une exacerbation¹; 2x2 inhalations par jour.¹

dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

Disponible aussi en tri-pack.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydrate) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Excipient(s) à effet notoire: Trimbow contient 8,856 mg d'éthanol par bouffée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES :** Bronchopneumopathie chronique obstructive: Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et la prévention des exacerbations). Asthme: Traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et un corticostéroïde inhalé administré à une dose moyenne, et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année précédente. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie: Adultes: La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. Il doit être recommandé aux patients de prendre Trimbow tous les jours, même quand ils sont asymptomatiques. Un bêta 2 agoniste inhalé de courte durée d'action devra être utilisé pour le soulagement immédiat des symptômes d'asthme survenant entre les prises de Trimbow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbow 87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. Réduction progressive de la dose: L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. Populations particulières: Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale: Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique: En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique: BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). Asthme: La sécurité et l'efficacité de Trimbow dans la population pédiatrique (âge inférieur à 18 ans) n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Veau inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (voir « Instructions d'utilisation » - rubrique 4.2 du RCP). Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. L'inhalateur est muni, à l'arrière, d'un compteur, ou indicateur de doses, mentionnant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et l'indicateur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 4.2 du RCP. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDESIRABLES :** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement: la dysphonie (0,3 % et 1,5 %), et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent: Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Peu fréquent: Grippe, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose esophagienne, (oro) pharyngite fongique, sinusite, rhinite, gastroentérite, candidose vulvovaginale. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent: Granulopénie. Très rare: Thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent: Dermatite allergique. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare: Inhibition des fonctions surrénaliennes. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent: Impatiences. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agression, troubles du comportement (principalement chez l'enfant). Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie, hypoesthésie. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée: Vision floue (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome, cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache. **Affections cardiaques :** Peu fréquent: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare: Angor (stable et instable), extrasystoles (ventriculaires) et supraventriculaires, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperhémie, bouffée vaso-motrice, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme, toux, toux productive, irritation de la gorge, épistaxis, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée, bouche sèche, dysphagie, nausées, dyspepsie, sensation de brûlure des lèvres, caries dentaires, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash, urticaire, prurit, hyperhidrose. Rare: Angioœdème. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractions musculaires, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique du thorax. Très rare: Retard de croissance. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare: Dysurie, rétention urinaire, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent: Fatigue. Rare: Asthénie. Très rare: Œdèmes périphériques. **Investigations :** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée, numération plaquettaire augmentée, acides gras libres augmentés, insuline sanguine augmentée, acidocétose, diminution de la cortisolémie. Rare: Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. Très rare: Diminution de la densité osseuse. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au: **Dipropionate de béclométhasone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractions musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium :** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables 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.notifierun-effetindesirable.be. E-mail: adr@fag-fmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

REFERENCE : 1) SmPC Trimbow® janvier 2021.

Sommaire

10



FLASH

- AMM européenne pour Trimbow® dans le traitement de l'asthme
- Maladies rares: le CHL rejoint les Réseaux Européens de Référence (ERN)
- Séquençage du génome humain: enfin au Luxembourg

12

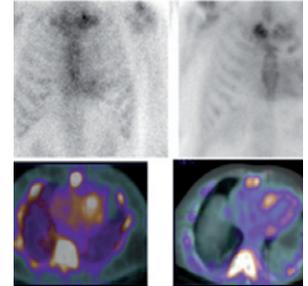


CONGRESS

SALF 2021

- L'ECongrès de la SALEF, un franc succès !
- Epigénétique et andrologie: l'intérêt des ARN non codants en physiopathologie clinique
- Diagnostic et impact des sténoses urétrales sur la fertilité
- L'avenir: les cultures cellulaires pour remplacer la muqueuse urétrale défectueuse.

20



MEETING

Diagnostic et traitement multidisciplinaire de l'amyloïdose hATTR

24



REGULATORY

Pharmacovigilance des vaccins COVID-19

32



RECHERCHE

L'étude Nutriomix

36



HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Echinococcosis mortelle en 1899

40



PUBLIREPORTAGE

Molecular Plasma Group au service de l'industrie et de la santé grâce à la BIL

42

SORTIES

43

CONCOURS

44

CARTOON



Abonnez-vous à notre page **Facebook**

@SemperGDL

mediquality
from Medscape

Retrouvez sur www.mediquality.lu

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

Chiesi reçoit l'AMM européenne pour la trithérapie fixe extrafine Trimbow® dans le traitement de l'asthme

Le 1^{er} février 2021, Chiesi a annoncé que la Commission européenne a accordé l'autorisation de mise sur le marché de la triple thérapie extrafine Trimbow®, combinaison ICS/LABA/LAMA dans un seul inhalateur, pour le traitement de l'asthme. Cela fait suite à l'approbation en 2017 de cette option thérapeutique pour le traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO).¹

Trimbow® est la première trithérapie extrafine fixe dans un seul inhalateur, approuvée chez les patients asthmatiques. L'approbation de l'autorisation de mise sur le marché est basée sur l'avis positif du Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP) et celle de la Commission européenne, sur les données obtenues dans 4 études cliniques portant sur près de 3.000 patients.

La trithérapie est une combinaison de corticostéroïde inhalé (ICS)/β2-agoniste à action prolongée (LABA)/antagoniste muscarinique à action prolongée (LAMA), qui contient du

dipropionate de béclométasone (BDP; corticostéroïde inhalé), du fumarate de formotérol (FF; β2 agoniste à action prolongée) et du glycopyrronium (G; antagoniste muscarinique à action prolongée).^{1,2}

La trithérapie de Chiesi pour l'asthme est la première trithérapie extrafine capable d'atteindre et de traiter l'ensemble de l'arbre bronchique, y compris les voies aériennes distales.^{2,3}

La technologie de diffusion de particules ultrafines Modulite de Chiesi laisse plus de temps pour la coordination de l'inhalation.^{4,5}

Le produit est fourni avec un compteur de dose qui permet aux patients de suivre et de gérer efficacement leur traitement.²

Réduction des exacerbations et amélioration de la fonction pulmonaire

L'asthme touche plus de 339 millions de personnes dans le monde.⁶ Selon le rapport GINA, les personnes souffrant d'asthme non contrôlé ont un mauvais contrôle des symptômes et/ou des exacerbations fréquentes nécessitant des corticostéroïdes oraux ou présentant des exacerbations graves nécessitant une hospitalisation.⁷

Chez les patients souffrant d'asthme incontrôlé par une association ICS/LABA (corticostéroïde inhalé/bêta-agoniste à action prolongée), la trithérapie de Chiesi a démontré une réduction des exacerbations et une amélioration de la fonction pulmonaire.⁴



Maladies rares: le CHL rejoint les Réseaux Européens de Référence (ERN)

Le CHL a récemment eu l'honneur d'être retenu par les autorités européennes et luxembourgeoises en tant que «Hub national» pour intégrer les «Réseaux Européens de Référence» (ou ERN pour European Reference Networks), coopération transfrontalière au sein de l'Union Européenne permettant de partager des informations vitales et des expertises au profit des millions d'Européens (dont environ 30.000 au Luxembourg) souffrant de maladies rares.

Les ERN sont des réseaux virtuels utilisant notamment une plate-forme informatique sur mesure et des outils de télémédecine pour examiner les cas de patients. Dans la mesure du pos-

sible, ils veillent à ce que l'information circule plutôt que le patient, afin d'assurer la meilleure prise en charge possible sans les inconvénients inhérents à un déplacement du patient.

REGULATORY

La recommandation du CHMP et la décision de la Commission européenne reposent sur les données d'efficacité et de sécurité de 4 études cliniques portant sur près de 3.000 patients.

Trimbow est disponible sous forme de pMDI (inhalateur doseur pressurisé) à deux inhalations par jour et est indiqué pour le traitement continu de l'asthme chez les adultes dont les symptômes d'asthme ne sont pas contrôlés de façon satisfaisante par un traitement continu associant un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et un corticoïde inhalé à une dose moyenne et qui ont présenté une ou plusieurs exacerbations d'asthme au cours de l'année écoulée.

La trithérapie Chiesi est également approuvée dans la BPCO comme traitement continu chez les patients adultes atteints de bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère qui ne sont pas traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde en inhalation et d'un bêta-2-agoniste à action

prolongée ou par l'association d'un bêta-2-agoniste à action prolongée et d'un antagoniste muscarinique à action prolongée.² ■

Source: communiqué Chiesi

Références

1. Trimbow, EMEA/H/C/004257, EMA marketing authorisation valid throughout the European Union, approved 17/07/2017, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/trimbow/authorisation-details-section>
2. Trimbow SmPC
3. Usmani et al., JOURNAL OF AEROSOL MEDICINE AND PULMONARY DRUG DELIVERY 2020 Pp. 1-8
4. JC Virchow et al., Lancet 2019; 394: 1737-49
5. Nicolini et al. - The Clin Risk Manag 2008; 4(5):855-864
6. WHO, Asthma Facts: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/asthma>
7. GINA, Difficult-to-treat & severe asthma in adolescent and adult patients, Diagnosis Management, A GINA Pocket Guide for Health Professionals, 2019, <https://ginasthma.org/wp-content/uploads/2019/04/GINA-Severe-asthma-Pocket-Guide-v2.0-wms-1.pdf>
8. Selroos O et al. National and regional asthma programmes in Europe. Eur Respir Rev 2015; 24: 474-483

L'enjeu clé de la démarche des Réseaux Européens de Référence réside justement dans cette volonté à que chaque patient souffrant de maladies et affections rares ou complexes, peu importe où il réside en Europe, puisse avoir accès au même niveau de soins élevé, ainsi qu'à la même concentration de compétences et de ressources.

Pour le Luxembourg, 23 équipes du CHL se sont formées sur base volontaire pour intégrer les différents réseaux européens de référence et ainsi répondre aux demandes des patients et des confrères dans leur secteur de compétences respectif: maladies rares du foie, maladies neuromusculaires, maladies de la

peau et muqueuses, maladies endocriniennes, maladies hématologiques, etc.

La possibilité de travailler en réseau collaboratif facilite aussi les échanges scientifiques entre équipes expertes pour la détermination de guidelines et l'intégration des patients dans des protocoles de suivi et de soins.

Grâce au travail de coordination réalisé au sein du CHL et en collaboration avec l'ALAN Maladies Rares Luxembourg, l'expertise européenne est ainsi rendue accessible aux personnes atteintes d'une maladie rare et aux professionnels de la santé, sans nécessité de déplacement dans un autre pays. ■



Pharmacovigilance des vaccins COVID-19

- Notification des effets indésirables
- Bases de la pharmacovigilance
- How the safety of the new COVID-19 vaccines will be monitored



...A LIRE EN PAGE 24

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca



Séquençage du génome humain: enfin au Luxembourg

Le Laboratoire national de santé (LNS) a considérablement élargi sa gamme de services dans le domaine de la génétique en début d'année. Grâce à l'acquisition d'un séquenceur haut débit de dernière génération, les génomes humains pourront désormais être séquencés au Luxembourg. Cela permettra au National Center of Genetics (NCG) du LNS d'améliorer de manière significative ses diagnostics et ses conseils, en particulier au niveau des maladies génétiques rares et du cancer.

C'est au début janvier que le premier séquençage d'un génome humain avec le nouveau dispositif a eu lieu.

Un bond en avant pour la génétique au Luxembourg, souligne le Dr Barbara Klink, responsable du NCG: «C'était la toute première fois qu'un génome humain a ainsi pu être séquencé au Luxembourg, simplement parce que la technologie requise pour cela n'était pas disponible auparavant. Avec le nouveau séquenceur, un débit nettement plus élevé est à présent possible pour un coût fortement réduit. Cela permet des approches beaucoup plus ambitieuses, allant des panels de gènes au séquençage à l'échelle du génome. Auparavant, nous étions dépendants de partenaires étrangers, notamment en ce qui concerne les approches de séquençage plus lourdes, ce qui entraînait de longs délais d'at-

tente et des procédures plus compliquées.»

Vers un centre d'excellence

Les possibilités de diagnostic sont désormais beaucoup plus complètes, et leur mise en œuvre moins coûteuse. En outre, tous les processus convergent au sein du LNS, de sorte que les données restent également en interne.

Dans ce contexte, Barbara Klink considère également l'acquisition du séquenceur comme une nouvelle étape dans le développement du NCG, qui compte plus de 40 collaborateurs, et est en passe de devenir un centre d'excellence reconnu dans le domaine de la génétique: «Depuis la création du NCG en 2018, nous avons toujours mis l'accent sur l'excellence et l'innovation technologique. Notre

plateforme technique de biologie moléculaire, de bioinformatique et de séquençage joue un rôle clé à cet égard, en nous permettant de développer et d'appliquer des méthodes analytiques pour le diagnostic et la recherche en matière de maladies héréditaires rares et de cancer.»

Investissement conjoint du secteur de la santé dans l'excellence du LNS

Pr Dr Friedrich Mühlshlegel, directeur du LNS: «Ce dispositif est un investissement commun du système de santé et bénéficiera à l'ensemble de la population. Au cours des dernières années, nous avons déployé un système de valeurs qui vise la valeur ajoutée pour les patients, l'excellence en matière clinique et la mise en place de synergies au sein de l'équipe. L'année dernière, cela a conduit le ministère de la Santé à prolonger de quatre ans les licences d'exploitation du NCG et du National Center of Pathology (NCP). Cette stratégie aidera désormais notre équipe de génétique à utiliser au maximum les nouvelles possibilités technologiques au profit des patients du Luxembourg et des environs.»

En raison du développement rapide de nouvelles technologies de séquençage à haut débit («Next Generation Sequencing»), le séquençage de l'ADN est devenu un pilier du travail des laboratoires génétiques dans le monde entier. Le LNS dispose à présent d'un des séquenceurs les plus puissants du marché.

Barbara Klink de conclure: «Notre nouveau dispositif permet de séquencer jusqu'à 48 génomes humains en deux jours, à un coût nettement réduit par rapport à d'autres. Cela nous ouvre des possibilités totalement nouvelles, de sorte que nous pouvons élargir durablement notre offre de soins à long terme.» ■

Source: Communiqué du LNS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevenar 13 suspension injectable Vaccin pneumococcique polyséologique conjugué (13-valent, adsorbé) **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient : Polyséologie pneumococcique sérotype 1²² 2,2 µg, polyséologie pneumococcique sérotype 3²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 4²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 5²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 6B²² 4,4 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 7F²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 9V²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 14²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 18C²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 19F²² 2,2 µg, Polyséologie pneumococcique sérotype 23F²² 2,2 µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇, adsorbé sur phosphate d'aluminium. 1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice CRM₁₉₇ et 0,125 mg d'aluminium. **FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. **INDICATIONS THERAPEUTIQUE** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les infections pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque de infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **Possibilité et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Possibilité nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois.** Primovaccination en trois doses à schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge 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 quatrième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Primovaccination en deux doses Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Prématurés (< 37 semaines de gestation).** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. **Enfants âgés de 12 à 23 mois** 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 âgés de 2 à 17 ans** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés par Prevenar 7-valent** (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 ans) complètement immunisés avec Prevenar 7-valent** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar 7-valent doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes supplémentaires. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 6 semaines après la dernière dose de Prevenar 7-valent (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 6 semaines après la dernière 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 re-vaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polyséologique 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-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumococque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polyséologique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination 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 doses. Une quatrième dose (appelé) est recommandée 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 antéro-latérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourrissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATION** hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES** L'analyse des taux de déclaration suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotension-hyporéactivité (EH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'infliximab par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans les groupes d'âge, 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 (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et non déterminé (peut être estimé 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 âgés 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 (voir rubrique 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants âgés 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'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersensibilité et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar 7-valent) de manière concomitante avec l'infliximab (26,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec l'infliximab 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 nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar 7-valent) et l'infliximab, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec l'infliximab seul. Des réactions étaient généralement modérées, température égale ou inférieure à 39 °C) transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. Effets indésirables au cours des

études cliniques Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13. **Affections du système immunitaire** Rare ; Réaction d'hypersensibilité contre l'adjuvant, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux** Peu fréquent. Convulsions (y compris convulsions toniques Rare ; Episode d'hypotension-hyporéactivité. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent - Perte d'appétit Fréquent ; Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent ; Eruption Peu fréquent ; Urticaire ou éruption de type urticarienne. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent ; Fièvre ; Irritabilité ; érythème ; induration/induration/douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. **Erythème ou induration/induration au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm** (après la dose de rappel) et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans) Fréquent ; Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/induration au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent ; Erythème, induration/induration > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs. **Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant au-dessus de 13 ans, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification post-commercialisation, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. **Affections hématoïtiques et du système lymphatique** Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) Affections du système immunitaire ; Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Erythème polymorphe. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** ; Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice. **Information supplémentaire** chez les populations particulières. Après chez les grands prématurés (pris à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique). Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : Affections du système nerveux ; Fréquent ; Céphalées. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent ; Diminution de l'appétit Fréquent ; Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** ; Fréquent ; Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent ; Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/induration/douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; Sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent ; Fièvre. Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, 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 hématopoïétiques présentant des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour les céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques 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 %) âgés de 65 ans et plus. Une des 7 études inclut un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséologique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséologique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polyséologique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, 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'âge, à l'exception des vomissements, très fréquents (≥ 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âge, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âge. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âge. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** ; Très fréquent ; Diminution de l'appétit. **Affections du système nerveux** ; Très fréquent ; Céphalées. **Affections gastro-intestinales** ; Très fréquent ; Diarrhée ; vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent ; Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent ; Nausée. **Affections du système immunitaire** ; Peu fréquent ; Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** ; Très fréquent ; Eruption. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** ; Très fréquent ; Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/induration au site de vaccination ; douleur/

Vaccination maintenant remboursée*

Vous vaccinez contre la grippe? Vaccinez donc aussi contre les pneumocoques.

Pensez à vos patients à risque avec souffrance cardiaque ou pulmonaire chronique, fumeurs, etc...!



Consultez les recommandations du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses en scannant ce QR code.

* En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Convention publiée au Mémorial A. le 03/08/2018. <https://ens-public.lu/fr/actualites/2018/vaccinpneumo.html>. Vaccination contre le pneumocoque pour les Populations à risque ou âgées de 65 ans et plus. Conseil supérieur des maladies infectieuses. 2015.



200668 - Août 2020



sensibilité au site de vaccination (douleur/sensibilité importante au site de vaccination très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) ; limitation des mouvements du bras (limitation importante des mouvements du bras très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 39 ans) Fréquent ; Fièvre (très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans) Peu fréquent ; Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. **Troubles musculo-squelettiques et systémiques** ; Très fréquent ; Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polyséologique. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentant des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, et myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SUSPECTÉS** La déclaration des effets indésirables suspects après administration 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance - ELUCASTION, 1 Place Victor Horta, 401, B-1000 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be e-mail: adversite@afmps.be **TITULAIRE DE LAUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe IM EECB Boulevard de la Plaine 17 1050 Bruxelles Belgique **NUMÉROS) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/109/590/02 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 01/2020 MÉTHODE DE DÉLIVRANCE** : sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.



L'ECongrès de la SALF, un franc succès !

Le 21 janvier 2021, la Société d'Andrologie de Langue Française (SALF) organisa son premier Econgès international. Le succès fut au rendez-vous avec plus de 400 inscrits provenant de 14 pays (dont le Luxembourg). Durant cette journée, différents thèmes ont été abordés: génétique et épigénétique, COVID-19 et andrologie, diagnostic et traitement chirurgical des sténoses urétrales et de la maladie de La Peyronie, transidentité, recommandations de prise en charge de l'homme infertile, stress oxydatif et andrologie... L'occasion pour Semper Luxembourg de vous donner un petit compte rendu.

Céline Buldgen

Revenons tout d'abord sur la présentation du Pr Florence Brugnon, Chef du service AMP-CECOS CHU Clermont Ferrand et Présidente de la fédération nationale des BLEFCO.

Elle aborda un sujet d'actualité, à savoir l'impact de la COVID-19 sur l'andrologie et l'assistance médicale à la procréation.

COVID-19 et fertilité masculine

La première question que l'on se pose est bien évidemment la suivante: «La COVID-19 peut-elle affecter la fertilité masculine ?» Différentes hypothèses physiopathologiques ont été avancées sur la détection possible

de la COVID-19 sur le testicule. D'un point de vue clinique, les patients présentent notamment une fièvre modérée, un syndrome «grippal» ainsi qu'une inflammation très importante (orage cytokinique). Tout cela génère un stress oxydatif qui est probablement à l'origine d'une diminution de la concentration des spermatozoïdes, d'une leucospermie, d'une asthénozoospermie et d'une augmentation de la fragmentation de l'ADN spermatique chez ces patients.

Une autre hypothèse physiopathologique intéressante à évoquer est l'atteinte de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) qui est très présente dans les cellules testiculaires. Pr Florence Brugnon: «L'ACE2 est un régulateur de l'autophagie. Les cellules de Sertoli ayant une expression très importante d'ACE2, on peut dès lors supposer - même si cela n'a pas encore été démontré - qu'il y ait une activation potentielle de l'autophagie des cellules de Sertoli par cette infection au SARS-CoV-2. Cette dernière pourrait donc être à l'origine d'une altération de la spermatogenèse.»

«L'évaluation de la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme est essentielle en particulier pour l'autoconservation du sperme des patients atteints d'un cancer.»

Enfin, troisième hypothèse physiopathologique: un hypogonadisme subclinique a été retrouvé chez certains patients, avec une diminution de la testostérone plasmatique et une baisse du rapport testostérone/LH. On peut donc supposer que cet hypogonadisme subclinique intervienne également via les récepteurs d'ACE2 (Cellules Leydig).

À côté de cela, s'ajoute également la possibilité d'une atteinte des glandes annexes chez les patients atteints de COVID-19, vu la présence chez les patients infectés d'une inflammation très importante (orage cytokinique) avec une augmentation de IL6 et de TNF-alpha dans le liquide séminal.

«En pratique, les résultats obtenus ne concernent que la publication de petites cohortes. Les données sont donc à confirmer.», précise toutefois le Pr Brugnon.

Les recommandations actuelles sont:

- Évaluation andrologique.
- Spermogramme contrôle 3 mois après l'arrêt des symptômes COVID.
- Repousser tentative AMP 3 mois après (recommandation Agence de la Biomédecine/SALF).

Détection de la COVID-19 dans le sperme

La deuxième question que l'on se pose est: «Le SARS-CoV-2 est-il transmissible par le sperme ?»

De nombreuses études ont été réalisées pour mettre en évidence les portes d'entrée possibles du SARS-CoV-2. Plusieurs possibilités:

- Testicule avec franchissement barrière hémato-testiculaire.
- Glandes annexes: prostate et vésicule séminale.
- Présence résiduelle urinaire chez les

formes sévères de COVID-19.

- Contamination manuportée et/ou excréctions respiratoires lors du prélèvement de sperme.

Florence Brugnon: «La majorité des études qui ont été publiées n'ont pas retrouvé la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme. Mais il faut préciser plusieurs points. Premièrement, ces études concernent aussi bien des formes légères de la maladie que des formes sévères. Deuxièmement, ces études ont permis le suivi de patients dans une phase initiale de la contamination (c'est-à-dire 3 à 7 jours après l'infection) ou plus à distance par le biais d'un diagnostic par PCR et analyse du sperme (c'est-à-dire entre 30 jours et 80 jours qui ont suivi l'infection). Troisièmement, la majorité des études ont été réalisées sur du sperme entier. Seule une étude (Li et al., 2020) a mis en évidence la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme (n= 38). Parmi les 38 patients inclus dans cette étude, 23 étaient guéris, 15 étaient en phase active, avec un âge moyen de 40 ans lors du diagnostic, un délai moyen de 6 à 16 jours pour poser le diagnostic par PCR nasopharyngé et analyse du sperme (sperme entier). Deux des patients guéris ont été testés positifs dans le sperme et 6 sur 15 patients en phase active ont également été testés positifs dans le sperme.»

Néanmoins, cette étude (Li et al., 2020) soulève quelques points d'interrogation:

- Mode de prélèvement du sperme non décrit: risque de contamination manuportée ?
- Méthodologie RT PCR floue: seuil de détection-gènes cibles et nombre de cycles en RT-PCR non décrits.
- Virus vivant ? Quel est son pouvoir pathogène ?

Au niveau testiculaire, l'étude de Yang et al. (*Pathological Findings in the Testes of COVID-19 Patients: Clinical Implications*) est particulièrement intéressante.

Après examen postmortem de 12 patients testés positifs à la COVID-19, on a pu retrouver chez la majorité d'entre eux, par analyse histologique du testicule, un oedème interstitiel, une diminution très forte du nombre de cellules de Leydig ainsi qu'un gonflement des cellules de Sertoli avec la présence de vacuoles. Des recherches ont été faites pour démontrer la présence du SARS-CoV-2 par RT PCR dans le testicule. Une RT PCR + a été retrouvée chez un seul patient.

Les connaissances actuelles sur le SARS-CoV-2 ont permis d'émettre des recommandations sanitaires internationales dans les laboratoires de PMA.

Règles d'or:

- Parcours patients et gestes barrières.
- Télémédecine.
- Report de la prise en charge en AMP si le patient est positif à la COVID-19.
- Questionnaire de dépistage (pour les hommes et les femmes).
- Conduite à tenir en fonction des résultats du questionnaire de recherche de symptômes.
- Etc.

Autoconservations des spermatozoïdes en période AMP ?

L'évaluation de la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme est essentielle en particulier pour l'autoconservation du sperme des patients atteints d'un cancer.

Le Pr Florence Brugnon explique: «Lors du premier confinement, en France, nous avons arrêté les activités de

PMA à la demande de l'Agence de la Biomédecine, tout en poursuivant les techniques de préservation de la fertilité en cas de cancer (urgence d'auto conservation). Or, aucune étude scientifique n'a jusqu'alors mesuré la présence de ce virus chez les patients atteints de cancer dont l'immunité est diminuée. C'est pour cette raison qu'au AMP-CECOS CHU Clermont Ferrand, nous avons eu l'idée, dès le 1^{er} confinement, de réaliser l'étude FERTICOVID.»

L'objectif principal de l'étude FERTICOVID est d'analyser la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme chez les patients pris en charge dans le cadre de la préservation de la fertilité pour indication oncologique.

Les objectifs secondaires:

- Mesurer la concordance entre la présence du SARS-CoV-2 dans le liquide séminal et dans les spermatozoïdes.
- Déterminer si la présence du SARS-CoV-2 dans le liquide séminal et dans les spermatozoïdes est associée à la présence du SARS-CoV-2 dans le prélèvement nasopharyngé, la symptomatologie, un profil sérologique ou à une pathologie oncologique particulière et son traitement.
- Mesurer l'impact de la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme sur la qualité spermatique (avec évaluation des paramètres spermiologiques standards réalisée le jour de l'auto conservation du sperme).

Critères d'inclusion de l'étude (lors du premier confinement, n = 250):

- Homme âgé de plus de 18 ans, en âge de procréer, nécessitant une préservation de la fertilité oncologique.
- Patient symptomatique et non symptomatique COVID-19.
- Nombre de paillettes de spermatozoïdes suffisant, sans perte de chance AMP.

À l'heure actuelle, inclusion de 90 patients dans l'étude, avec un âge moyen de 34 ans, et essentiellement pour des indications de cancer du testicule et de

«L'étude FERTICOVID analyse la présence du SARS-CoV-2 dans le sperme chez les patients pris en charge dans le cadre de la préservation de la fertilité pour indication oncologique.»

lymphome non hodgkinien. Résultats: 3 patients ont eu une PCR positive le jour du recueil et 7 patients ont eu une sérologie positive le jour du recueil.

Florence Brugnon: «En collaboration avec le laboratoire virologique du CHU de Clermont Ferrand, nous venons de valider la méthode de détection du SARS-CoV-2 dans le liquide séminal et dans les spermatozoïdes. Nous avons vérifié l'absence d'inhibiteurs dans le liquide séminal. Des manipulations de répétabilité et de reproductibilité ont également été faites. Nous avons aussi évalué l'influence des différents milieux de congélation du sperme, la linéarité et les limites de détection ainsi que l'influence de la concentration des spermatozoïdes initiale. Actuellement, nous sommes en train d'analyser les premiers prélèvements de la cohorte.»

Procédé de l'étude FERTICOVID:

J0: consultation

1 - Symptômes cliniques ?

2 - Prélèvement nasal

3 - Prélèvement sanguin: sérologie VIH, HBV, HCV, syphilis, SARS-CoV-2

-> 1 à 2 recueils de sperme

-> Non: Azoospermie/OAT sévères/crytozoospermie/échec de prélèvement

-> Oui: traitement du sperme par migration

-> Spermatozoïdes: stockage -196°C ou liquide séminal: stockage -80°C

-> Détection SARS-CoV-2 liquide séminal et spermatozoïdes par RT-PCR par labo virologie CHU Clermont Ferrand

J 30 prélèvement sanguin: sérologies SARS-CoV-2

Recommandations des sociétés savantes

SALF

(Société d'Andrologie de Langue Française):

- Si fièvre: décaler 3 mois prise en charge en AMP.
- Examen andro + spermogramme + bilan hormonal lors d'une infection et à distance (3 à 6 mois).
- Morbidité et mortalité chez l'homme semble supérieur que chez la femme.

ESHRE

(Société Européenne de Reproduction Humaine et d'Embryologie):

- Manque de données COVID-19 et AMP.
- Pas d'effets tératogènes chez l'animal: Cominarty (Pfizer) et COVID-19 vaccine (Moderna) mais les données sur les grossesses sont limitées. L'ESHRE encourage de faire la vaccination si il y a comorbidité et d'attendre entre la vaccination et l'AMP.

ASRM

(American Society for Reproductive Medicine):

- Encourage la vaccination.
- Alertes sur l'absence de connaissances sur les effets de l'hydroxychloroquine sur la fertilité des hommes COVID +.
- Encourage les analyses de sperme à domicile (FDA). Différentes méthodes peuvent être utilisées: SpermCheck Fertility, Yo Sperm, Sperm Motility Assay, Men's Loupe.
- Encourage les Sperm Banks: possibilités de cryoconserver le sperme avec envoi du prélèvement. ■

▼ 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 ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcM) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 (IgG1A), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rcp. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaunâtre. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques. Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) alternatif. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection

Tremfya	PP incl. 3% TVA
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.115,02
100 mg – 1 stylo prérempli	

(référence). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, une diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée plus fréquemment comme événement indésirable dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité

Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir la notice d'« instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et chronique importante (par exemple, tuberculose active ; voir rcp). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes. **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: Très fréquent: Infections des voies respiratoires; Peu fréquent: Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses; Gastro-entérite. **Investigations:** Fréquent: Augmentation des transaminases; Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. Affections du système immunitaire: Peu fréquent: Hypersensibilité; Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire; Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Réactions au site d'injection. Description de certains effets indésirables: Augmentation des transaminases: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, une augmentation des transaminases (alanine aminotransférase [ALT] et aspartate aminotransférase [ASAT]) a été rapportée plus fréquemment comme événement indésirable dans les groupes traités par Tremfya (8,6 % dans le groupe recevant toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe recevant toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (4,6 %). Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases étaient situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN; 4,1 % des patients ont eu des augmentations des transaminases supérieures à 5 x LSN dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe placebo toutes les 8 semaines (Tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24: A: Placebo N = 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 - C: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. Jusqu'à 1 an: D: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 373 - E: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 371. ALAT: A: 3,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2% -> 3 à 5 x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6% -> 5 x LSN: A: 0,8% - B: 0,0% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1% - ASAT: A: 1 à ≤ 3 x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C: 21,6% - D: 22,8% - E: 27,8% -> 3 à 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,6% - C: 1,0% - D: 2,9% - E: 3,8% -> 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,6% - D: 0,5% - E: 1,6%. *période contrôlée versus placebo; *patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude



Tremfya®
(guselkumab)

FOR A LIFE THAT'S NON-STOP

5 YEARS SAFETY AND EFFICACY DATA AVAILABLE IN PATIENTS WITH PSORIASIS¹

Complete and durable skin clearance¹

✓ Plus de 50% des patients* atteint et maintient un PASI 100, sur base de données sur 5 ans.¹

* Patients atteints de psoriasis

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.²

One-Press
UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS³



public.janssen.com/entreprises/sectoriel/sante/mecanismes/biothérapie-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Borssele, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** 1 stylo prérempli: EU/1/17/1234/002; 2 stylos préremplis: EU/1/17/1234/004; 2 seringues préremplies: **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIERE APPROBATION DU TEXTE:** 2011/2020. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coastal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15–16, 2020. 2. RCP Tremfya. 3. 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 Dermatol Treatment. 2020 Mar; 31(2): 152-159

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

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

© Janssen-Cilag NV - CP-196547 - 30-nov-2020 - vu/or Luc Van Develen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Borssele

Epigénétique et andrologie: l'intérêt des ARN non codants en physiopathologie clinique

Dans les années à venir, de nouveaux marqueurs sériques, les miRNA, pourront être utilisés en clinique humaine. Quel est leur intérêt par rapport aux marqueurs sériques classiques et leur limite ? Faisons le point avec le Dr Isabelle Koscinski, biologiste dans le service de Biologie de la reproduction au CHRU de Nancy, dans le cadre du cancer testiculaire.

À l'heure actuelle, le diagnostic du cancer des testicules est assurément clinique. Il est posé suite à la manifestation de signes cliniques (auto-palpation d'une tuméfaction, douleur associée) et à la confirmation de la tuméfaction par échographie. Cette dernière précisera la localisation de la tumeur, sans pour autant en donner la nature. C'est pourquoi, un bilan sérique complètera l'échographie. Les marqueurs sériques utilisés en routine sont l'alpha-fœtoprotéine (AFP), la gonadotrophine chorionique (β -HCG) et la LDH.

Dr Isabelle Koscinski précise: «L'AFP est une protéine qui est produite en quantité importante par la vésicule vitelline au cours de l'embryogenèse. C'est pourquoi on la retrouve naturellement très augmentée dans les cas de tumeur de la vésicule vitelline. La β -HCG est quant à elle produite par le placenta. On la retrouvera donc naturellement à un taux très augmenté dans les tumeurs trophoblastiques, notamment dans les choriocar-

cinomes. Quand on fait la moyenne des résultats obtenus dans les études scientifiques, on constate que les taux de ces marqueurs augmentent en cas de tumeurs testiculaires mais de façon inconstante. Ce qui nous laisse un peu dans l'incertitude quant à la sensibilité de ces marqueurs.»

Marqueurs histologiques du cancer du testicule

Les marqueurs histologiques les plus fréquemment étudiés à l'heure actuelle pour préciser la nature d'une tumeur testiculaire sont SOX17, SOX2 et POU5F1 (=OCT4, présent dans la gonade embryonnaire et dans les corps embryoides).

En cas de séminome, une expression plus grande de SOX17 et de POU5F1 est rapportée, tandis qu'en présence d'un carcinome embryonnaire, on peut observer une plus grande expression de SOX2 et de POU5F1. Cependant, précisons que ces marqueurs histologiques ne sont pas forcément

bien exprimés dans le cancer in situ des testicules.

Nouveaux marqueurs miRNA du cancer du testicule

Les petits ARN non codants se retrouvent tout au long du développement de l'être humain, depuis le stade des blastocystes jusqu'à la formation des «organes adultes». Ils interviennent par dégradation des ARN messagers ou par répression de la translation des ARN messagers, et peuvent également intervenir à différents stades de la tumeur.

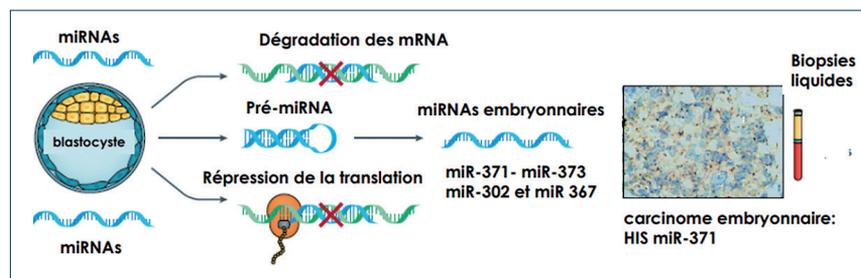
Dr Isabelle Koscinski: «Quand on analyse de façon précise la présence de ces petits ARN dans le sang des patients qui présentent un cancer testiculaire, on trouve fréquemment certains miR dont le miR-371, miR-373, miR-367 et miR 302. Dans le cas du carcinome embryonnaire, par exemple, le HIS miR-371 est bien mis en évidence.»

Les miRNA: comparaison à la clinique

Existe-t-il des études montrant l'intérêt et la faisabilité en pratique clinique de réaliser un diagnostic du cancer testiculaire par une simple prise de sang du patient ? Depuis 2012, plus de 2000 patients atteints d'une tumeur testiculaire ont été inclus dans des cohortes avec dosages de miR !

Les miRNA: comparaison aux marqueurs classiques

La sensibilité et la spécificité des miRNA (en particulier de miR-371 dont la spécificité est de 94%) sont nettement supérieures aux marqueurs sériques



«Depuis 2012, plus de 2000 patients atteints d'une tumeur testiculaire ont été inclus dans des cohortes avec dosages de miR.»

classiques. La valeur prédictive positive de miR-371 est très élevée et sa valeur prédictive négative l'est tout autant. De plus, la corrélation avec les signes cliniques est excellente.

Il y a donc un réel intérêt à faire un diagnostic par miRNA sériques dans les cas suivants:

1. Quand le patient présente une tumeur infra clinique (sauf en cas de tératome et de cancer in situ). Dr Isabelle Koscinski: «*En cas de cancer in situ, il serait faux de penser qu'une non-détection de miR-371, miR373 et miR-367 est rassurante. Dans 50 % des cas, un cancer in situ n'a en effet pas été diagnostiqué dans les études. Dans le cas du tératome, la mise en évidence de miR n'a pas été complètement corrélée avec la clinique. Des marqueurs classiques sont malgré tout un peu plus performants.*»
2. Dans le suivi post thérapeutique pour le diagnostic précoce de rechute.
3. Pour le suivi des patients pendant et après les séances de chimiothérapie.

Une question que l'on peut se poser est la suivante: y a-t-il un intérêt à rechercher les miRNA dans d'autres fluides pour détecter des cellules cancéreuses du cancer testiculaire, notamment lorsque l'on suspecte des métastases chez le patient ?

Dr Isabelle Koscinski répond: «*Effectivement, il y a un intérêt à rechercher les miRNA dans tous les fluides (LCR, liquide pleural,...). On a pu mettre en évidence des miR qui étaient corrélés à la présence de cellules cancéreuses dans des métastases cérébrales ou pulmonaires. Par contre, il ne s'avère pas utile de faire cette recherche dans le plasma séminal (miRNA 371 étant exprimé physiologiquement dans les spermatozoïdes et corrélé à la numération spermatique).*» ■



Diagnostic et impact des sténoses urétrales sur la fertilité

En cas d'échecs répétés de la PMA (IIU/FIV) avec «mauvais sperme», la nouvelle tendance est de proposer une biologie testiculaire. Or, il serait plus logique de rechercher une cause curable que l'on pourrait traiter pour éviter le recours à la PMA. Abordons le sujet avec le Dr Amin Bouker, chirurgien-urologue à Tunis.

Les sténoses urétrales passent très souvent inaperçues. C'est pourquoi seule une minorité d'articles scientifiques abordent le sujet de la corrélation entre une sténose urétrale et une infertilité.

Amin Bouker: «*Il faut penser à une cause curable en cas d'hypospermie non constitutionnelle, de contexte infectieux ou quand le patient décrit à l'interrogatoire un écoulement permanent de sperme après éjaculation. En PMA, lors des prélèvements de sperme, on remarque que de nombreux patients ont une hypospermie. Lorsqu'on interroge le patient, il signale une hyperthermie constante qui s'est installée quelques*



mois après une cure de hernie où il a eu un sondage urinaire. Les urologues doivent se poser notamment cette question: êtes-vous dysurique ? Il est important que le patient ait récupéré après l'opération un volume post-éjaculation normal de 3,5 ml.» ■

Il faut penser à la sténose urétrale (cause curable) si:

- Dysurie, écoulement de sperme après l'éjaculation.
- Association hypo/leucospermie.
- ATCD infectieux.
- Débilité faible.
- Cliché mictionnel.



L'avenir: les cultures cellulaires pour remplacer la muqueuse urétrale défectueuse. Où en est-on?

Quelles sont les avancées cellulaires dans la reconstruction urétrale ? Plusieurs études ont été réalisées sur un modèle animal (lapins et rats) dont la structure urétrale est proche de celle de l'homme. Pourtant, il n'existe toujours pas de consensus...

Le principe des cultures cellulaires dans la reconstruction urétrale consiste à réaliser tout d'abord des lésions iatrogéniques au niveau de l'urètre pour reproduire une spongiofibrose. Ensuite, une injection de CSM (cellules souches mésenchymateuses et adipocytaires, cellules souches dérivées de l'urine, cellules différenciées,...) est faite au niveau de l'urètre.

Une analyse histologique est ensuite réalisée pour savoir si ces cellules arrivent à remplacer la partie sténosée en reconstituant un urothélium normal. Sur le plan thérapeutique, l'espoir est de pouvoir utiliser ces cellules pour remplacer les sténoses urétrales. Un autre intérêt est de pouvoir diminuer la récurrence des sténoses urétrales...après un premier traitement endoscopique.

Discussion

Il n'existe toujours pas de consensus. Rabih El Osta, chirurgien urologue au CHU de Nancy, nous en donne la raison: «*Les études ne se ressemblent pas, les protocoles sont différents, les cellules et les matrices utilisées sont également différentes. Le modèle animal diffère aussi même si le lapin a été le plus souvent utilisé lors de ces études.*»

Mais les études tendent vers la méthode suivante:

- Utilisation de cellules autologues pour de meilleurs résultats:
- UDSC: récupérée de manière très peu invasive, abondante, fort potentiel de différenciation, excellente survie des cultures.

- Auxquelles on ajoute le vecteur miR21: angiogenèse stimulée, fibrose diminuée.
- Auxquelles on ajoute des CSH: réduction inflammation
- Utilisation d'une matrice cellulaire naturelle: même si les acellulaires semblent montrer des résultats similaires en terme de réussite de l'intervention, elles sont plus contraignantes.
- Vascularisation pré-implantatoire: peut être évitée par l'utilisation de TGF β 1 (+transfection siRNA pour réduire la formation de cicatrice), par l'ajout de VEGF ou de cellules endothéliales.

Une affaire à suivre...

Plusieurs problématiques très importantes n'ont pas encore été résolues, notamment la biodistribution des CSM, leur durée d'efficacité et la quantité nécessaire de cellules.

D'un autre côté, les tissus de synthèse sont de plus en plus utilisés en clinique. Pas moins de 80 études pré-cliniques sont en cours sur les tissus de synthèse. Le défi actuel est de pouvoir synthétiser des tissus solides afin de les greffer pour remplacer des tissus malades sans limite de taille. Le plus souvent, une matrice cellulaire naturelle décellularisée dérivant de la vessie ou de la sous-muqueuse d'intestin ou de derme dépidermisée est utilisée, avec un ensemencement de ces structures par des cellules autologues ayant pour origine selon les études: la muqueuse buccale, l'urothélium vésical ou de cellules musculaires lisses. En pratique chirurgicale, après 2-3 semaines de mise en culture, le tissu est mis en place selon Onlay dans la majorité des cas. Cependant, la technique a un coût important et surtout un problème de reproductibilité (manque de recul et de standardisation dans la préparation des greffons). ■

Pour voir les replay des différents exposés: www.salf.fr

Diagnostic et traitement multidisciplinaire de l'amyloïdose hATTR

Le 25 novembre dernier se tenait, avec le soutien d'Alnylam, et en synergie avec la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, la Société Luxembourgeoise de Neurologie et l'Association d'Enseignement Post-Universitaire (AEPU), un symposium multidisciplinaire sur l'amyloïdose hATTR. Une maladie pas si rare que cela au Luxembourg.

Dr Eric Mertens

L'amyloïdose héréditaire à transthyréthine (hATTR) est une maladie génétique autosomique dominante, rare et progressive qui affecte environ 50 000 personnes dans le monde.

La maladie est relativement plus fréquente au Luxembourg, du fait de son caractère endémique dans certaines populations d'origine portugaise, suédoise, française, japonaise, afro-américaine, irlandaise et brésilienne, et de la présence d'une communauté portugaise au Luxembourg a noté le

Pr Ana Martins Da Silva (Centro Hospitalar Universitario de Porto, Portugal), en charge de nombre de patients au Portugal, où la mutation la plus fréquente responsable de la maladie est la mutation Val30Met.

L'hATTR est une maladie multisystémique, qui provoque principalement des symptômes de polyneuropathie sensitivo-motrice et autonome et des manifestations cardiaques. Survenant à l'âge adulte, l'hATTR engendre des lésions périphériques irréversibles et

persistantes, dont les premiers symptômes sont une dysfonction autonome et une polyneuropathie sensorielle d'allure parfois fruste. L'enjeu est un diagnostic précoce, afin de pouvoir instaurer une prise en charge thérapeutique rapide et d'éviter ainsi une évolution de la symptomatologie.

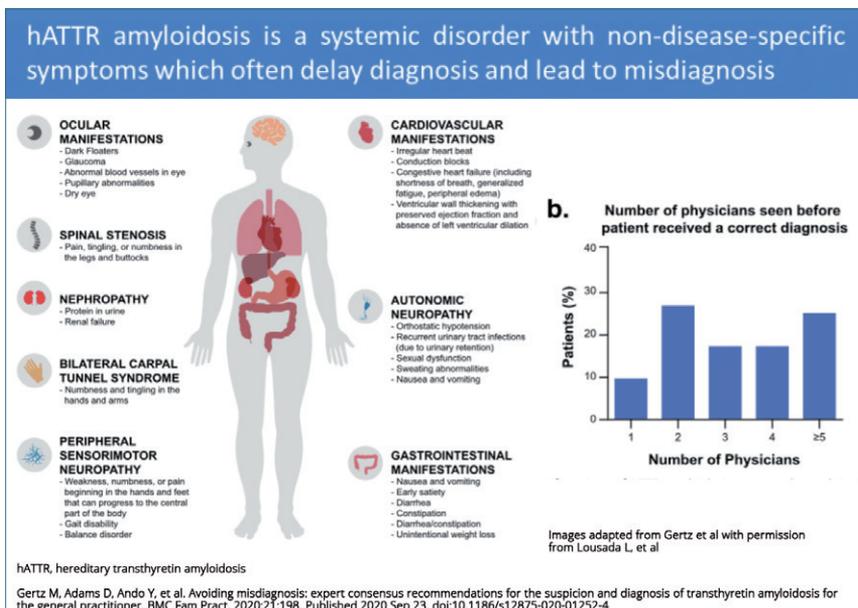
C'est pourquoi le diagnostic devrait être envisagé chez les patients atteints d'une polyneuropathie axonale, même en l'absence d'antécédents familiaux.

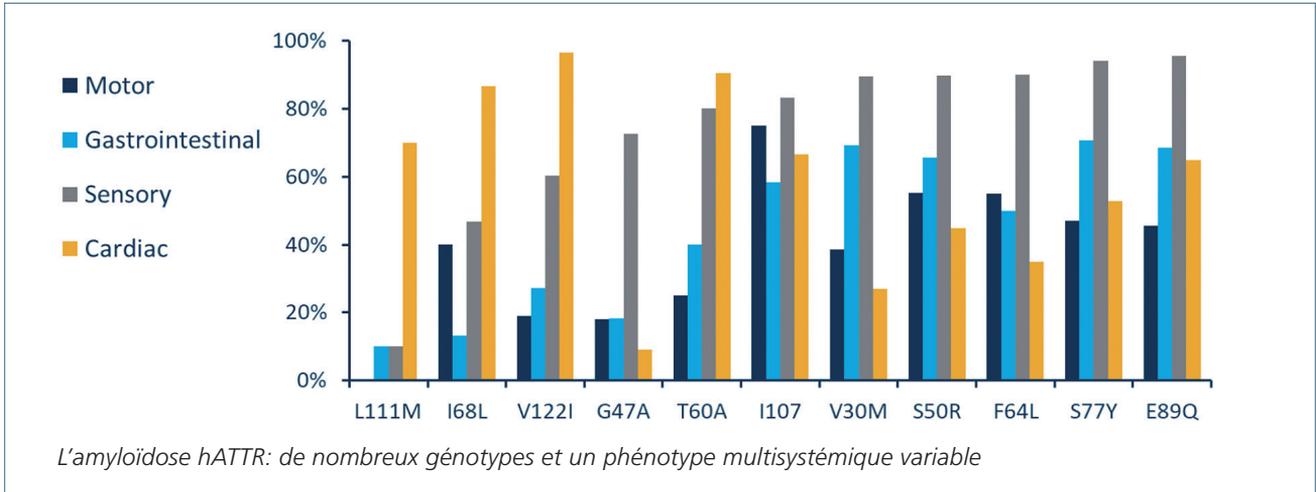
Des présentations différentes selon les mutations

Le tableau est d'autant plus complexe que l'hATTR n'est pas exclusivement portugaise, ajoute le **Dr Philippe Kerschen** (CHL, Luxembourg). Et si au Portugal la mutation Val30Met se manifeste vers l'âge de 30 ans, l'hATTR se déclenche plutôt vers 40 ans dans ses formes japonaises, et vers 60 ans dans ses formes suédoises.

En réalité, il existe plus de 120 autres mutations, associées à des phénotypes mixtes combinant à des degrés divers polyneuropathie et cardiomyopathie. C'est pourquoi, face à toute polyneuropathie progressive inexplicquée, il faut penser à l'amyloïdose ATTR et envisager un testing génétique. L'enjeu: diagnostiquer une maladie débilante, potentiellement sans traitement, alors que cette maladie est aujourd'hui traitable.

Comme on l'a vu, le phénotype est typiquement mixte. Il importera donc aussi de procéder à un bilan cardiaque. Comme l'a illustré le **Dr Andrei Co-dreanu** (CHL, Luxembourg), dans l'amyloïdose cardiaque, on distingue d'une part les amyloses à chaîne légère (AL), pour «Amyloid light-chain (AL)», dues surtout à des gammopathies monoclonales, et les amyloses à transthyréthine (ATTR).





Et parmi les amyloses à transthyréline, on distingue deux formes: les formes séniles de type «sauvage» («wild type», ATTRwt), sans mutation du gène de la transthyréline, et les formes héréditaires, à savoir l'hATTR. Toutes deux ont un mauvais pronostic, mais l'hATTR est caractérisée par son phénotype potentiellement multisystémique: neuro-cardio-gastro.

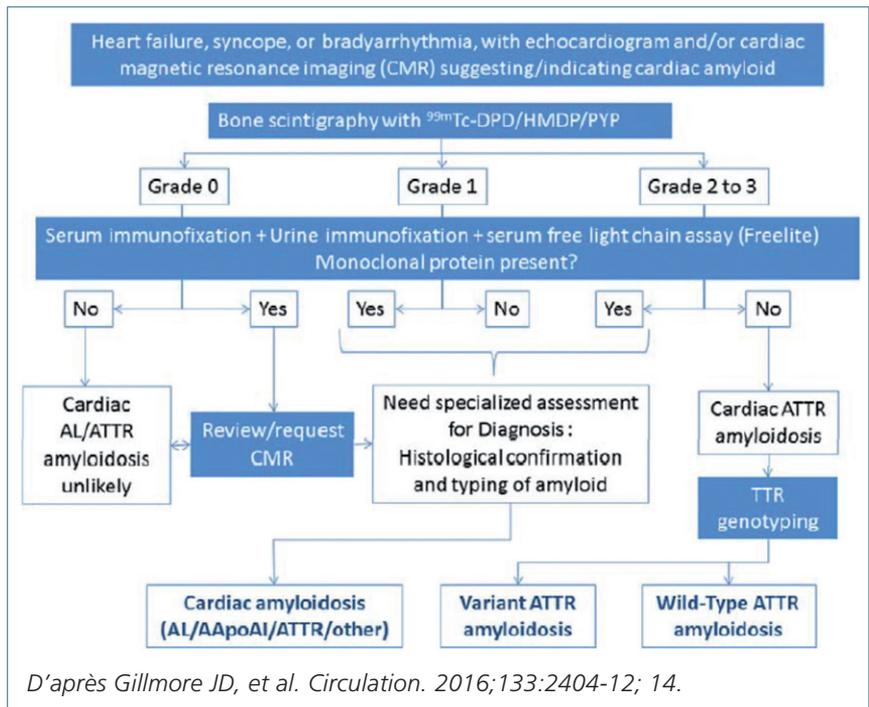
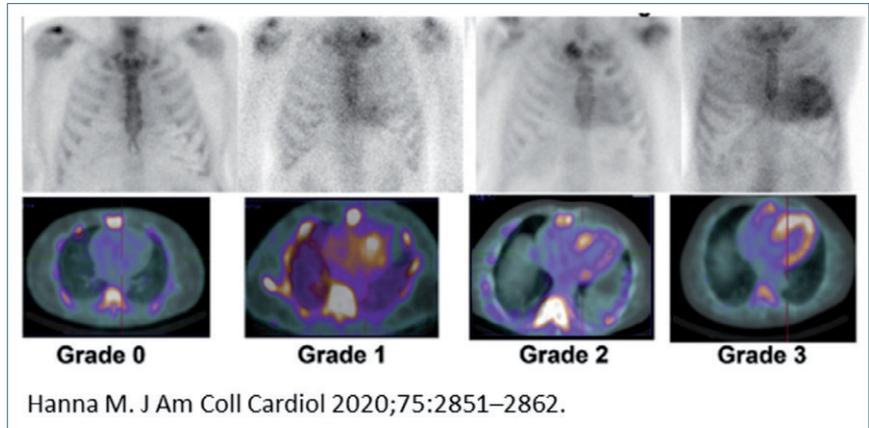
Bilan cardiologique

Les outils de diagnostic pour le cardiologue sont aujourd'hui bien codifiés, et comprennent notamment les classiques échographie, ECG et IRM cardiaque, mais aussi la scintigraphie osseuse qui permet, avec la classification de Perugini¹, de diagnostiquer et surtout grader avec une haute sensibilité et spécificité l'hATTR.

En pratique clinique, ces différents éléments permettent de s'orienter dans le diagramme diagnostique de Gillmore, qui constitue l'outil de référence actuel des cardiologues pour le diagnostic de l'amyloïdose cardiaque.

Prise en charge multidisciplinaire

On le voit: le diagnostic et le suivi de l'hATTR ont tous deux connu de nettes avancées au cours des dernières années. L'avènement de nouveaux traitements y a également contribué.



Genotype	Phenotype	Penetrance	Age of onset	Progression's rate
V30M + family history of early onset/endemic region	Neurologic	~90%	<40y	++++
V30M	Neurologic/mixed	>60%	>50y	++++
G47E	Mixed	>90%	30 y	++++
L111M	Cardiac	>90%	35-40 y	++
others	Cardiac/mixed	>90%	50-55 y	++/++++

Parmi les options thérapeutiques abordées par les intervenants, le patisiran utilise la technologie de l'interférence par l'ARN (voir encadré), qui permet d'obtenir une dégradation catalytique de l'ARNm de la transthyréine au niveau hépatique, avec une diminution du taux sérique de protéine TTR.

Le suivi de la maladie repose ensuite sur le suivi de la tolérance du traitement, la clinique neurologique, cardiologique et ophtalmologique, la surveillance du poids et des paramètres fonctionnels objectifs comme la capacité de marche sans aide.

Dépistage et conseil génétique

Enfin, il est important de souligner l'importance du testing génétique. Comme l'a expliqué le **Pr Karin Dahan** (HRS Kirchberg & LNS, Luxembourg), le testing génétique permet actuellement d'identifier plus de 99% des mutations associées à la maladie. Au Luxembourg, ce test est organisé par le LNS (Laboratoire National de

Santé), et il est essentiel au vu de la grande variabilité génotypique et phénotypique, mais aussi de la pénétrance variable de la maladie. Il est aussi essentiel de dépister la famille des patients identifiés et de suivre de près les porteurs identifiés, avec un suivi annuel, voire plus fréquent dans le cas des génotypes associés à une progression rapide, comme le Val30Met.

L'enjeu est d'identifier rapidement, afin de traiter rapidement, les porteurs ATTR symptomatiques:

- au moins un symptôme objectif et quantifié;
- un symptôme probablement lié + un résultat de test anormal;
- deux tests anormaux (diminution de l'indice de masse corporelle, troubles orthostatiques).

Messages à retenir et place du médecin généraliste

On en retiendra que:

- l'hATTR, qui était une maladie inexorablement progressive, bénéficie aujourd'hui de traitements capables

d'influencer la progression de la maladie, et potentiellement d'en réduire la morbidité et la mortalité;

- il est essentiel de diagnostiquer la maladie le plus tôt possible;
- le suivi régulier du patient par une équipe multidisciplinaire sera essentiel pour surveiller la progression de la maladie et ajuster le traitement en conséquence.

A tous ces stades de la maladie, le médecin traitant joue un rôle clé, avec aussi le support de l'ALAN, a pu souligner en guise de conclusion le **Dr Patrick Tabouring** (AEPU).

Pour «y penser», face à des antécédents familiaux, pour orienter le diagnostic, pour dépister une polyneuropathie sensori-motrice et autonome, mais aussi pour conseiller le patient en vue des grandes décisions à prendre. ■

d'après les présentations de:

Pr Ana Martins da Silva

Pr Karin Dahan

Dr Philippe Kerschen

Dr Andrei Codreanu

Dr Patrick Tabouring

Symposium et compte rendu avec le support de Alnylam

Référence:

1. Perugini E, Guidalotti PL, Salvi F, Cooke RMT, Pettinato C, Riva L, et al. Noninvasive Etiologic Diagnosis of Cardiac Amyloidosis Using 99mTc-3,3-Diphosphono-1,2-Propanodicarboxylic Acid Scintigraphy. *J Am Coll Cardiol.* sept 2005;46(6):1076-84.

L'interférence par l'ARN

Nous avons déjà abordé dans nos colonnes la technologie de l'interférence par l'ARN, qui a valu à ses découvreurs le Prix Nobel de physiologie et de médecine en 2006. C'est également l'interférence par l'ARN, consistant à bloquer l'action de l'ARN messenger, de façon à interrompre sa traduction en la protéine codée, qui a abouti au développement du patisiran, indiqué dans le traitement de l'amylose héréditaire à transthyréine (amylose hATTR), chez les patients adultes atteints de polyneuropathie de stade 1 ou de stade 2.

RÈGLES DOULOUREUSES

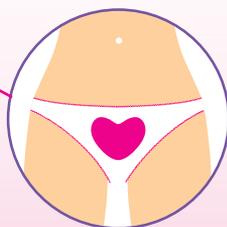
KILYA[®] patch

NOUVEAU

*Quel soulagement,
les filles !*

KILYA[®] patch

- ♥ Soulage naturellement les douleurs des règles
- ♥ Agit dès 5 minutes et pendant 8 heures



Patch à diffusion de chaleur à poser sur le sous-vêtement



colepharmaceuticals



Pharmacovigilance des vaccins COVID-19

Dans la foulée de la lettre circulaire adressée au Corps médical et aux Professionnels de la santé par la Direction de la Santé, ce dossier reprend l'essentiel de ce qu'il faut savoir sur la pharmacovigilance dans le contexte d'une vaccination de masse, en plus des dispositions déjà en place. Dans le cas particulier de la pandémie, l'Agence européenne des médicaments (EMA) et la Commission Européenne exigent en effet la mise en place de systèmes de collecte active des données de vaccination individuelles et ce afin d'évaluer en temps réel le bénéfice-risque des vaccins COVID-19.

Au Luxembourg, la collecte des données de vaccination se fait au moyen de la plateforme MSVAC¹ mise à disposition des vaccinateurs.

La Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) de la Direction de la santé est en charge de suivre les signalements qui remontent via la

plateforme MSVAC, mais aussi via les canaux habituels de la pharmacovigilance.

Notification des effets indésirables

Que déclarer dans le cadre particulier de la pandémie

- Ce qui est spontanément rapporté par le patient (*important de ne pas solliciter des effets !*)
- Ce que vous jugez possiblement lié au vaccin (*important de préciser le nom du vaccin !*)
- Prioritairement les effets indésirables qui sont
 - inattendus (non listés dans le RCP²) et/ou
 - listés dans le RCP mais présentant

un caractère sévère inattendu et/ou
 - que vous considérez comme graves
 (voir définitions dans la section 1).

Cas particulier: effets indésirables immédiats survenant sur le site de vaccination³

Le registre national MSVAC est le système de collecte active des données de vaccination individuelles que la Direction de la santé a mis en place. De plus, MSVAC permet au vaccinateur de déclarer les effets indésirables

qui surviendraient immédiatement (dans les 15 minutes) sur le site de vaccination, ce afin de faciliter la déclaration de ces effets. Ce mode de déclaration est réservé exclusivement aux effets indésirables immédiats. Les effets indésirables retardés ne doivent être saisis dans cet outil. Le formulaire de notification mentionné plus haut doit être utilisé le cas échéant.

Il est important de rappeler que MSVAC n'est pas une base de pharmacovigilance et n'a pas vocation de collecter tout événement indésirable tel que ce serait le cas dans le cadre d'un essai clinique. Cela biaiserait toute l'analyse réalisée par les autorités nationales et l'Agence Européenne des médicaments en vue de détecter d'éventuels nouveaux signaux de sécurité.

Comment déclarer les effets indésirables de manière générale

De manière générale, les effets indésirables sont à déclarer via le circuit classique de notification des effets indésirables, à savoir:

En s'aidant du formulaire de notification des effets indésirables disponible sur www.sante.lu ou MyGuichet.lu:

<https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

Au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) de Nancy et à la Division de la pharmacie et des médicaments (DPM), de préférence par email à crpv@chru-nancy.fr et pharmacovigilance@ms.etat.lu

1 MSVAC: registre des vaccinations contre le COVID-19 visant à collecter les informations essentielles relatives à la personne vaccinée

2 Les RCPs des vaccins disponibles sont consultables ici: <https://covid19.public.lu/fr/vaccination/infovaxx.html>

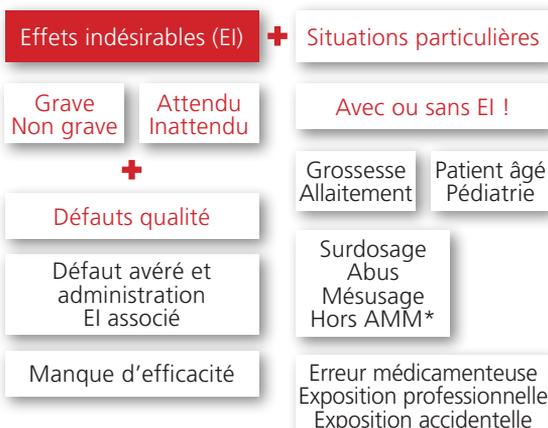
3 Une procédure détaillant les circuits de déclaration des effets indésirables et la saisie des données dans MSVAC est mise à disposition de tout vaccinateur utilisateur de MSVAC.

Les bases de la pharmacovigilance sont d'application

Pour la vaccination COVID-19, les mêmes règles de base sont d'application. Nous reprenons ici quatre diapositives de synthèse très claires présentées par Anne-Cécile Vuillemin, Pharmacien Inspecteur, toxicologue, en charge de la pharmacovigilance au sein de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) de la Direction de la Santé, dans le cadre de formations en matière de pharmacovigilance.



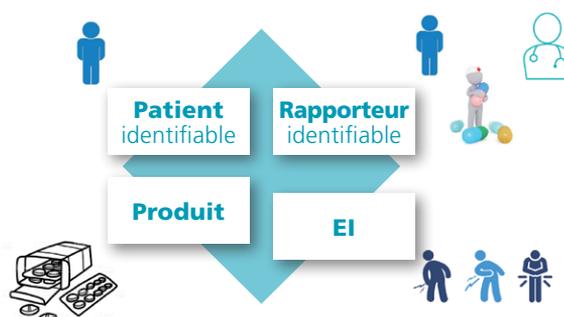
Que déclarer ?



* AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

Eléments clés d'une notification

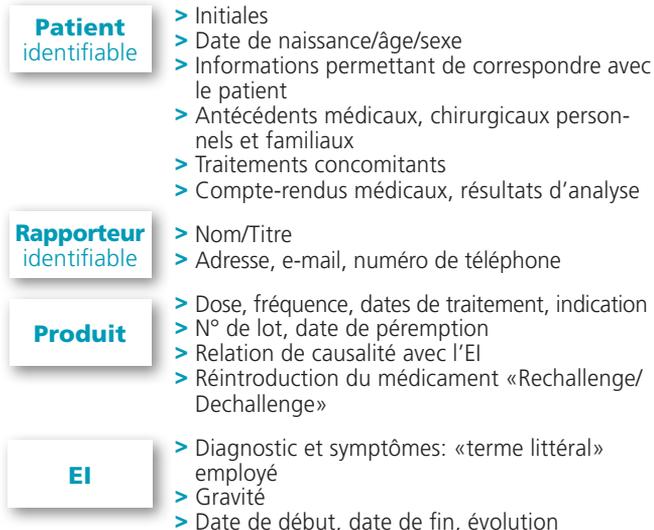
Un cas valide = 4 critères minimum



Informations essentielles à collecter



Informations additionnelles à collecter



Plus que jamais, la pharmacovigilance est l'affaire de tous !

Dans le cadre de la vaccination COVID-19, des moyens techniques et humains extraordinaires ont été déployés afin de nous permettre de transmettre les cas à l'agence européenne dans des délais raccourcis, de documenter rapidement et de manière complète les effets afin d'en faire une évaluation précise écartant les coïncidences et, le cas échéant, de surveiller de manière rapprochée les personnes exposées.

Ce travail ne peut pas se faire sans la participation de tous les acteurs concernés par la pharmacovigilance.



médicament pris par la mère pendant ou avant la grossesse) ou médicalement significatif*.

**médicalement significatif*: considéré comme grave par un médecin, c'est à dire ayant des conséquences cliniques importantes mais ne correspondant pas à l'un des autres critères de gravité.

Effet indésirable inattendu

Effet indésirable dont la nature, la gravité ou la fréquence ne sont pas mentionnés dans la monographie du médicament ou résumé des caractéristiques du produit.

Effet indésirable dont la survenue ne peut être expliquée par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament. Il s'agit d'un effet rare, voire exceptionnel, qui n'a pratiquement aucune chance d'être détecté au cours des essais cliniques (et n'est donc pas pris en compte lors de l'AMM).

Fiche de recueil d'effet indésirable

Document rempli par le déclarant et comportant les données nécessaires à la constitution d'un dossier de notification.

Déclarant

La personne qui déclare un cas d'effet indésirable à une autorité de santé.

Notification

Transmission de l'effet indésirable d'un médicament/vaccin à un centre de pharmacovigilance. Elle doit comporter au minimum: un déclarant identifiable, un patient identifiable, un ou des médicaments/vaccins suspects, un ou des effets indésirables.

Lexique de la pharmacovigilance

Pharmacovigilance

Ensemble des techniques d'identification, d'évaluation et de prévention du risque d'effet indésirable des médicaments/vaccin ayant une autorisation de mise sur le marché (AMM)

Résumé des caractéristiques du produit (RCP)

Résumé standard pour tout médicament/vaccin ayant une autorisation de mise sur le marché. Il correspond à l'information destinée aux professionnels de santé pour l'utilisation optimale d'un médicament/vaccin en termes de sécurité et d'efficacité. Ce résumé fait partie intégrante de l'AMM.

Effet indésirable

Réaction nocive et non voulue à un médicament/vaccin, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou la modification d'une fonction physiologique.

Effet indésirable attendu

Effet indésirable dont le type, la gravité ou la fréquence sont mentionnés dans le résumé des caractéristiques du produit. Peut généralement être expliqué par l'une des propriétés pharmacologiques du médicament/vaccin. Il s'agit donc d'un effet assez fréquent, généralement connu dès les essais cliniques, donc avant l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Effet indésirable grave

Effet indésirable entraînant le décès ou mettant le pronostic vital en jeu ou entraînant une invalidité ou une incapacité significative ou entraînant (prolongeant) une hospitalisation ou entraînant une anomalie ou malformation congénitale (dans le cas d'un

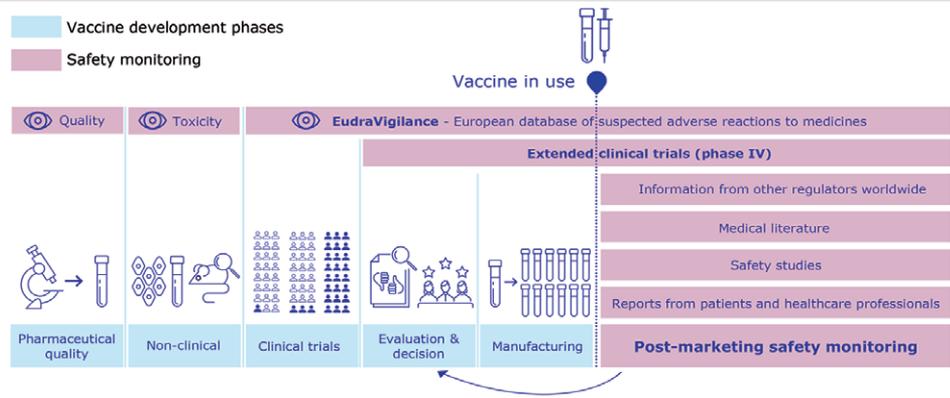
Pour toute autre question au sujet des vaccinations ou de la pharmacovigilance, le Corps médical et les Professionnels de la santé peuvent contacter la Direction de la santé par e-mail:

Direction-Sante@ms.etat.lu
LUXDPM@ms.etat.lu

How the safety of the new COVID-19 vaccines will be monitored

Source: Presentation by Sabine Straus on behalf of EMA, as Chair of Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC)

How is safety of vaccines studied from the development stage to use in real life ?



How will the safety of vaccines continue to be monitored after approval ?

Safety monitoring after approval is needed to detect any new or changing side effects. This includes:

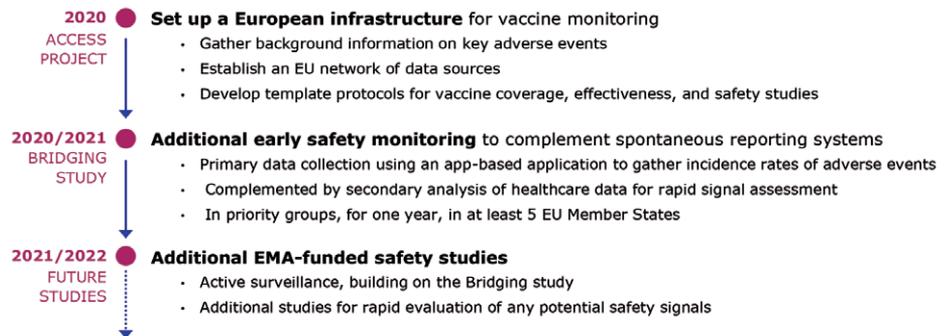
- **Intensive analysis** of reports of suspected side effects from patients and healthcare professionals (also referred to as spontaneous reporting collected in EudraVigilance, the European database of suspected side effects)
- **Post-authorisation safety studies** conducted by the vaccines' manufacturers, as required by regulators
- **Additional studies** performed in Europe on the safety of vaccines when used in real life (also referred to as observational studies)
- **International collaboration** on COVID-19 vaccine monitoring



Risk management plan (RMP)

- Specifically developed for each approved vaccine, following EU guidelines
- Contains important information about the vaccine's safety, how to collect further information and how to minimise any risks
- Continually updated as more information becomes available

What studies will be undertaken by regulators in the context of the COVID-19 pandemic ?



How can I report side effects ?

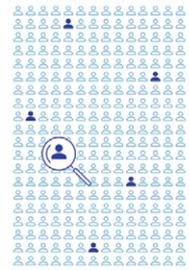
- **Reporting** suspected **side effects** following vaccination is critical
- **Anyone can report** a suspected side effect to their national authority or the vaccine manufacturer
- All reports are sent to **EudraVigilance, the European database** of suspected side effects where
 - the data are analysed to detect new side effects
 - and anonymised data are made public for all to review
- **Please report** suspected side effects
 - As vaccines are biologicals released in batches, the batch number is important for reporting purposes

<http://www.adrreports.eu/>



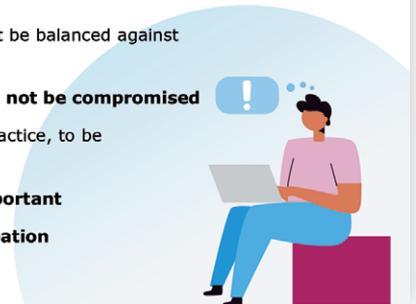
How will I know if side effects are caused by the vaccine ?

- **Established analysis techniques** are in place to assess whether a side effect is likely to be caused by the vaccine
- Since millions of people will be getting the vaccine in a short time, many of them will develop illnesses for other reasons in close proximity to vaccination
- If these occur just after vaccination, they may be reported as suspected adverse reactions to the vaccine, when the **association** was just **due to chance**
- If analysis concludes that a **new** side effect is caused by a vaccine, it is included in the package leaflet
 - For example, a very small number of severe allergic reactions (anaphylaxis) have occurred in vaccination campaigns outside the EU and this new information was assessed and reflected in the package leaflet



Conclusions

- **Vaccines are a key pillar** of public health and have been proven to **prevent serious diseases**
- No medicine is 100% safe so like any other medicines, vaccines can have side effects
- The majority are mild, and even rare, serious side effects must be balanced against the prevention of severe or even fatal disease like COVID-19
- A strong EU pharmacovigilance system is in place; **safety will not be compromised**
- **Unprecedented** steps are being taken to monitor safety in practice, to be transparent and to take action immediately
- Use of facemask, hand hygiene, physical distance **remain important**
- COVID-19 vaccine safety will be **stronger with your participation**
- **Please report suspected side effects**



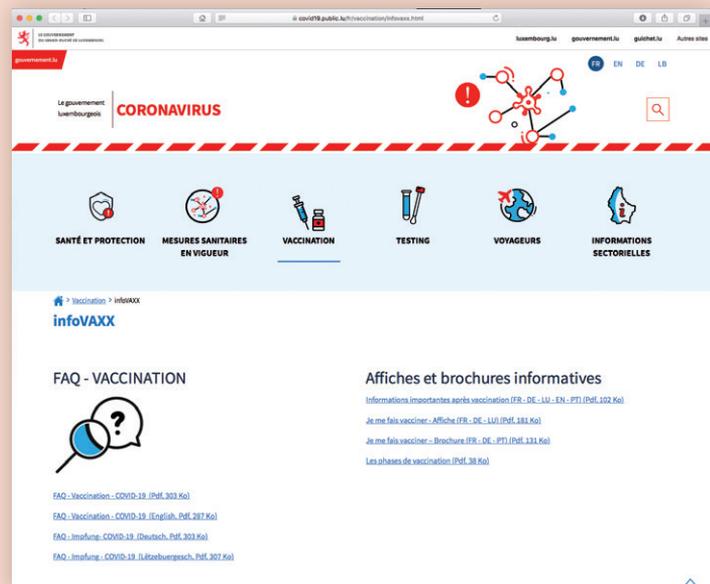
INFOVAXX - votre toolbox

Dans cette rubrique, vous trouverez du matériel d'information conçu par le gouvernement luxembourgeois dans le cadre de la campagne de vaccination COVID-19.

Vous pouvez télécharger ce matériel et l'utiliser librement pour vos activités de sensibilisation et d'information. Infovaxx est continuellement développé et mis à jour.

Vous y trouvez tout pour vous informer et informer vos patients:

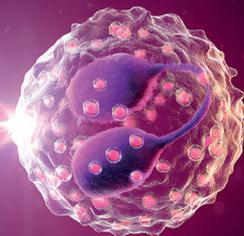
- FAQ - vaccination
- Affiches et brochures informatives
- Résumés des caractéristiques des produits et notices pour les 3 vaccins utilisés au Luxembourg
- Visuels COVID-19
- Vidéos d'experts
- Webinaires
- Liens et...
- ...les cahiers spéciaux et dossiers COVID-19 de *Semper Luxembourg*



-> <https://covid19.public.lu/fr/vaccination/infovaxx.html>

FASENRA® IS INDICATED AS AN ADD-ON MAINTENANCE TREATMENT IN ADULT PATIENTS WITH SEVERE EOSINOPHILIC ASTHMA INADEQUATELY CONTROLLED DESPITE HIGH-DOSE INHALED CORTICOSTEROIDS PLUS LONG-ACTING B-AGONISTS¹

FASENRA® AIMS FOR ZERO



Depletion near to **ZERO** blood eosinophils at Day 1 (median)²

74% of patients had **ZERO** exacerbations in year 2 of treatment, 56 week safety extension trial*

52% of eligible patients reduced OCS to **ZERO** vs 19% with placebo**



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique "Effets indésirables" pour les modalités de déclaration des effets indésirables. 1. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT:** Fasenra 30 mg, solution injectable en seringue préremplie, Fasenra 30 mg, solution injectable en stylo prérempli. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 30 mg de benralizumab* dans 1 mL. Stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 30 mg de benralizumab* 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 en seringue préremplie (injection). Solution injectable en stylo prérempli (injection) (Fasenra Pen). 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 éosinophilie 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:** Le traitement par Fasenra doit être initié par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'asthme sévère. Si le médecin prescripteur le juge adapté, les patients sans antécédent connu d'anaphylaxie ou leurs soignants peuvent administrer Fasenra eux-mêmes après qu'ils aient reçu une formation suffisante leur expliquant la technique d'injection sous-cutanée et les signes et symptômes de réactions d'hypersensibilité (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP) qui doit les alerter sur la nécessité d'un suivi médical. L'auto-administration ne doit être envisagée que chez les patients qui ont déjà expérimenté le traitement par Fasenra. **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 moins 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 5.2). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Fasenra chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 6 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. L'injection sera réalisée dans la cuisse ou dans l'abdomen. Si c'est le professionnel de la santé ou le soignant qui réalise l'injection, l'injection pourra également être faite dans la partie supérieure du bras. Le produit ne doit pas être injecté dans les zones où la peau est sensible, contusionnée, érythémateuse ou durcie. Des instructions détaillées concernant l'administration à l'aide de la seringue préremplie/du stylo prérempli (Fasenra Pen) sont fournies dans les « Instructions pour l'administration ». 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 %). Des réactions anaphylactiques ont été rapportées. **Tableau des effets indésirables:** Un total de 2 514 patients, dont 1 663 présentant un asthme sévère à éosinophilie 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 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 des effets indésirables*** La pharyngite était définie par les termes préférentiels groupés suivants : « Pharyngite », « Pharyngite bactérienne », « Pharyngite virale », « Pharyngite à streptocoques ». ** Les réactions d'hypersensibilité étaient définies par les termes préférentiels groupés suivants : « Urticaire », « Urticaire papuleuse » et « Eruption 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 contrôlées 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. **Tolérance à long terme:** Au cours d'une étude d'extension de 56 semaines des études 1, 2, et 3 chez des patients asthmatiques, 842 patients ont été traités par Fasenra à la dose recommandée et sont restés dans l'étude. Globalement, le profil de sécurité était similaire à celui observé dans les études cliniques dans l'asthme tel que décrit ci-dessus. **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 après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles; Site internet: www.atmps.be; email: adversedrugreactions@faga.cfmp.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Mareon 1120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie/medicament/index.html>. 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, S-151 85 Södertälje, Suède. 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1252/0011 seringue préremplie, EU/1/17/1252/002 1 stylo prérempli. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** 06/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Spécialité	Prix Public TVA incl.
Fasenra® 30 mg	2,347,84 €

Classe de systèmes d'organes	Effet indésirable	Fréquence
Infections & infestations	Pharyngite*	Fréquent
Affections du système immunitaire	Réactions d'hypersensibilité** Réaction anaphylactique	Fréquent Indéterminé
Affections du système nerveux	Céphalées	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fièvre, Réaction au site d'injection	Fréquent

* BORA: Patients from predecessor trials (SIROCCO and CALIMA) who continued on Q8W dosing during 56 week evaluation period. Patients had eosinophils ≥300 cells/μL at baseline *** ZONDA: Patients originally dosed with ≤12.5 mg OCS eliminated OCS use [p=0.002]. Patient had eosinophils ≥150 cells/μL at baseline* 1. FASENRA (benralizumab) Summary of Product Characteristics, AstraZeneca plc, 2019. 2. Laviolette M, et al. J Allergy Clin Immunol. 2013;132:1086-1096. doi:10.1016/j.jaci.2013.05.020. 3. Busse WW, et al. Lancet Respir Med. 2019;7(11):46-59. doi: 10.1016/S2213-2600(18)30406-5. 4. Nair P, et al. N Engl J Med. 2017; 376:2448-58. doi:10.1056/NEJMoa1703501. NS ID LU-0172-Revision date 12/2020-IB Local code 1403

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT Ofev® 100 mg soft capsules Ofev® 150 mg soft capsules
QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION Ofev 100 mg soft capsules: one soft capsule contains 100 mg nintedanib (as esilate) Ofev 150 mg soft capsules: one soft capsule contains 150 mg nintedanib (as esilate) **PHARMACEUTICAL FORM** Soft capsule (capsule). Ofev 100 mg soft capsules Ofev 100 mg soft capsules are peach-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "100". Ofev 150 mg soft capsules Ofev 150 mg soft capsules are brown-coloured, opaque, oblong soft-gelatin capsules imprinted on one side in black with the Boehringer Ingelheim company symbol and "150". **THERAPEUTIC INDICATIONS** Ofev is indicated in adults for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF). Ofev is also indicated in adults for the treatment of other chronic fibrosing interstitial lung diseases (ILDs) with a progressive phenotype. Ofev is indicated in adults for the treatment of systemic sclerosis associated interstitial lung disease (SSc-ILD). **POSOLGY AND METHOD OF ADMINISTRATION** Treatment should be initiated by physicians experienced in the management of diseases for which Ofev is approved. Posology The recommended dose is 150 mg nintedanib twice daily administered approximately 12 hours apart. The 100 mg twice daily dose is only recommended to be used in patients who do not tolerate the 150 mg twice daily dose. If a dose is missed, administration should resume at the next scheduled time at the recommended dose. If a dose is missed the patient should not take an additional dose. The recommended maximum daily dose of 300 mg should not be exceeded.

Dose adjustments In addition to symptomatic treatment if applicable, the management of adverse reactions to Ofev (see **Undesirable effects**) could include dose reduction and temporary interruption until the specific adverse reaction has resolved to levels that allow continuation of therapy. Ofev treatment may be resumed at the full dose (150 mg twice daily) or a reduced dose (100 mg twice daily). If a patient does not tolerate 100 mg twice daily, treatment with Ofev should be discontinued. If diarrhoea, nausea and/or vomiting persist despite appropriate supportive care (including anti-emetic therapy), dose reduction or treatment interruption may be required. The treatment may be resumed at a reduced dose (100 mg twice daily) or at the full dose (150 mg twice daily). In case of persisting severe diarrhoea, nausea and/or vomiting despite symptomatic treatment, therapy with Ofev should be discontinued. In case of interruptions due to aspartate aminotransferase (AST) or alanine aminotransferase (ALT) elevations > 3x upper limit of normal (ULN), once transaminases have returned to baseline values, treatment with Ofev may be reintroduced at a reduced dose (100 mg twice daily) which subsequently may be increased to the full dose (150 mg twice daily) (see **Undesirable effects**). **Special populations Elderly patients (> 65 years)** No overall differences in safety and efficacy were observed for elderly patients. No *a-priori* dose adjustment is required on the basis of a patient's age. Patients >75 years may be more likely to require dose reduction to manage adverse effects. **Renal impairment** Adjustment of the starting dose in patients with mild to moderate renal impairment is not required. The safety, efficacy, and pharmacokinetics of nintedanib have not been studied in patients with severe renal impairment (<30 ml/min creatinine clearance). **Hepatic impairment** In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), the recommended dose of Ofev is 100 mg twice daily approximately 12 hours apart. In patients with mild hepatic impairment (Child Pugh A), treatment interruption or discontinuation for management of adverse reactions should be considered. The safety and efficacy of nintedanib have not been investigated in patients with hepatic impairment classified as Child Pugh B and C. Treatment of patients with moderate (Child Pugh B) and severe (Child Pugh C) hepatic impairment with Ofev is not recommended. **Paediatric population** The safety and efficacy of Ofev in children aged 0-18 years have not been established. No data are available. **Method of administration** Ofev is for oral use. The capsules should be taken with food, swallowed whole with water, and should not be chewed or crushed. **CONTRAINDICATIONS** Pregnancy Hypersensitivity to nintedanib, to peanut or soya, or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SPC. **UNDESIRABLE EFFECTS** Summary of the safety profile In clinical trials and during the post-marketing experience, the most frequently reported adverse reactions associated with the use of nintedanib included diarrhoea, nausea and vomiting, abdominal pain, decreased appetite, weight decreased and hepatic enzyme increased. For the management of selected adverse reactions see section 4.4. of the SPC. **Tabulated list of adverse reactions** Table 1 provides a summary of the adverse drug reactions (ADRs) by MedDRA System Organ Class (SOC) and frequency category using the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data). Table 1: Summary of ADRs per frequency category

	Frequency		
System Organ Class preferred term	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Blood and lymphatic system disorders			
Thrombocytopenia	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Metabolism and nutrition disorders			
Weight decreased	Common	Common	Common
Decreased appetite	Common	Very common	Common
Dehydration	Uncommon	Uncommon	Not known
Cardiac disorders			
Myocardial infarction	Uncommon	Uncommon	Not known
Vascular disorders			
Bleeding	Common	Common	Common
Hypertension	Uncommon	Common	Common
Aneurysms and artery dissections	Not known	Not known	Not known
Gastrointestinal disorder			
Diarrhoea	Very common	Very common	Very common
Nausea	Very common	Very common	Very common
Abdominal pain	Very common	Very common	Very common
Vomiting	Common	Very common	Very common
Pancreatitis	Uncommon	Uncommon	Not known
Colitis	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Hepatobiliary disorders			
Drug induced liver injury	Uncommon	Common	Uncommon
Hepatic enzyme increased	Very common	Very common	Very common

	Frequency		
System Organ Class preferred term	Idiopathic pulmonary fibrosis	Other chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype	Systemic sclerosis associated interstitial lung disease
Alanine aminotransferase (ALT) increased	Common	Very common	Common
Aspartate aminotransferase (AST) increased	Common	Common	Common
Gamma glutamyl transferase (GGT) increased	Common	Common	Common
Hyperbilirubinaemia	Uncommon	Uncommon	Not known
Blood alkaline phosphatase (ALP) increased	Uncommon	Common	Common
Skin and subcutaneous tissue disorders			
Rash	Common	Common	Uncommon
Pruritus	Uncommon	Uncommon	Uncommon
Alopecia	Uncommon	Uncommon	Not known
Renal and urinary disorders			
Renal failure (see section 4.4)	Not known	Uncommon	Uncommon
Nervous system disorders			
Headache	Common	Common	Common

Description of selected adverse reactions Diarrhoea In clinical trials, diarrhoea was the most frequent gastro-intestinal event reported. In most patients, the event was of mild to moderate intensity. More than two thirds of patients experiencing diarrhoea reported its first onset already during the first three months of treatment. In most patients, the events were managed by anti-diarrhoeal therapy, dose reduction or treatment interruption. An overview of the reported diarrhoea events in the clinical trials is listed in Table 2: **Table 2: Diarrhoea adverse events in clinical trials over 52 weeks**

	INPULSIS		INBUILD		SENSCIS	
	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev	Placebo	Ofev
Diarrhoea	18.4%	62.4%	23.9%	66.9%	31.6%	75.7%
Severe diarrhoea	0.5%	3.3%	0.9%	2.4%	1.0%	4.2%
Diarrhoea leading to Ofev dose reduction	0%	10.7%	0.9%	16.0%	1.0%	22.2%
Diarrhoea leading to Ofev discontinuation	0.2%	4.4%	0.3%	5.7%	0.3%	6.9%

Hepatic enzyme increased In the INPULSIS trials, liver enzyme elevations were reported in 13.6% versus 2.6% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the INBUILD trial, liver enzyme elevations were reported in 22.6% versus 5.7% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. In the SENSCIS trial, liver enzyme elevations were reported in 13.2% versus 3.1% of patients treated with Ofev and placebo, respectively. Elevations of liver enzymes were reversible and not associated with clinically manifest liver disease. For further information about special populations, recommended measures and dosing adjustments in case of diarrhoea and hepatic enzyme increased, refer additionally to sections 4.4 and 4.2 of the SPC, respectively. **Bleeding** In clinical trials, the frequency of patients who experienced bleeding AEs was slightly higher in patients treated with Ofev or comparable between the treatment arms (Ofev 10.3% versus placebo 7.8% for INPULSIS; Ofev 11.1% versus placebo 12.7% for INBUILD; Ofev 11.1% versus placebo 8.3% for SENSCIS). Non-serious epistaxis was the most frequent bleeding event reported. Serious bleeding events occurred with low frequencies in the 2 treatment groups (Ofev 1.3% versus placebo 1.4% for INPULSIS; Ofev 0.9% versus placebo 1.5% for INBUILD; Ofev 1.4% versus placebo 0.7% for SENSCIS). Post-marketing bleeding events include but are not limited to gastrointestinal, respiratory and central nervous organ systems, with the most frequent being gastrointestinal. **Reporting of suspected adverse reactions** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97, B-1000 BRUXELLES Madou Website: www.afmmps.be / e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg. pharmacovigilance@ms.etat.lu - Tel.: (+352) 2478 5592 - Fax: (+352) 2479 5615 or Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy crpv@chru-nancy.fr - Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax : (+33) 3 83 65 61 33 GENERAL CLASSIFICATION FOR SUPPLY Medicinal product subject to medical prescription. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Strasse 173 D-5216 Ingelheim am Rhein Germany **MARKETING AUTHORISATION NUMBERS** Ofev 100 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/002 Ofev 150 mg – 60 x 1 capsules: EU/1/14/979/004 **DATE OF REVISION OF THE TEXT** 07/2020

Editeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Arnaud Fraiteur 15-23, 1050 Brussels

References

- SmPC OFEV - 2. INPULSIS Richeldi et al, N Engl J Med 2014; 370:2071-2082 - 3. Sencsis Distler et al, N Engl J Med 2019; 380:2518-2528 - 4. Inbuild Flaherty et al, N Engl J Med. 2019; 381(18): 1718-1727. - 5. Kolb M et al, Respir Res 2019; 20: 57- 64. - 6. Cottin V et al, Eur Respir Rev 2019; 28: 180100. - 7. Maher et al, Adv Ther 2019; 36: 1518-1531. - 8. Cottin V et al, Respir Res 2019; 20(1): 13. - 9. Wijnenbeek M et al, Curr Med Res Opin 2019; 35(11): 2015-2025 - 10. Flaherty KR, et al. BMJ Open Respir Res. 2017;4(1):e000212. - 11. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018;27(150):180076 - 12. Song J et al., Eur Respir J 2011; 37(2): 356-363.

NEW

	Prix public	Remboursement
OFEV CAPS.MOL. 100 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%
OFEV CAPS.MOL. 150 MG 60*1 CAPS.SS BLIST.	2302,05	100%

OFEV® NEW INDICATION

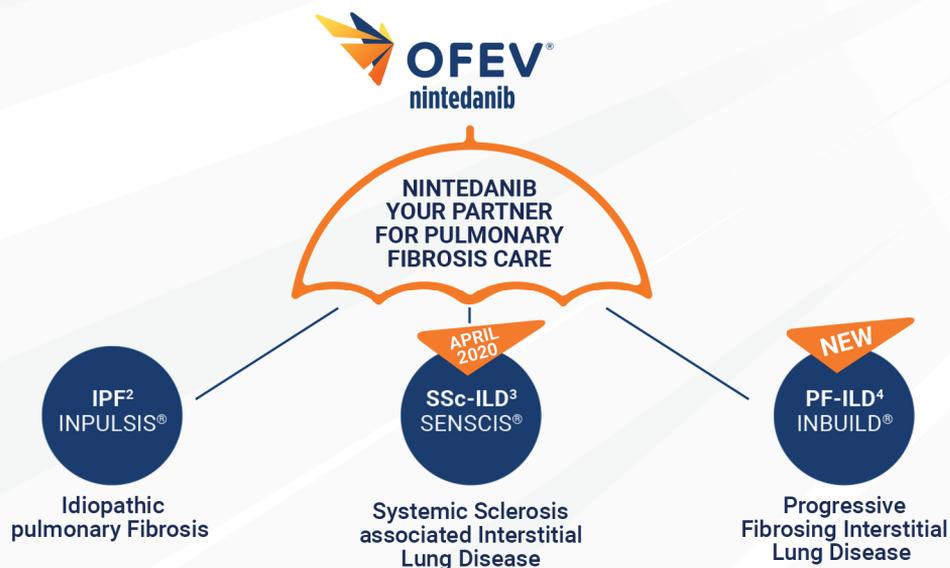
- PF-ILD -

OFEV® is the first and only approved treatment for chronic fibrosing ILDs with a progressive phenotype¹

As of now, OFEV® (nintedanib) is indicated for adults patients for:¹

- ▶ The treatment of **Idiopathic Pulmonary Fibrosis (IPF)**.
- ▶ The treatment of **chronic Fibrosing Interstitial Lung Diseases (ILDs) with a Progressive phenotype**.
- ▶ The treatment of **Systemic Sclerosis associated Interstitial Lung Disease (SSc-ILD)**.

In addition to IPF, there exists a variety of ILDs, that develop a progressive fibrosing phenotype described as progressive fibrosing ILD⁵⁻⁹



Patients with progressive fibrosing ILDs follow a similar disease course and prognosis to that observed in patients with IPF¹⁰⁻¹¹

Treat NOW

- 50%** 50% of patients hospitalized for an acute exacerbation die during hospitalisation¹²
- 57%** OFEV® significantly reduced the annual rate of decline in FVC by 57% in patients with progressive fibrosing ILDs^{1,4}
- 33%** OFEV® demonstrated 33% reduction of the **risk of first acute exacerbation or death**^{1,4}



L'étude Nutriomix

Nutriomix est une étude initiée par le département de Bioinformatique (BioCore) du centre de recherche interdisciplinaire 'Luxembourg Center for Systems Biomedicine' (LCSB) rattaché à l'Université du Luxembourg. Cette étude financée dans le cadre d'un programme "Proof Of Concept" a pour objectif d'étudier la faisabilité du développement d'une offre de suivi nutritionnel par l'analyse de biomarqueurs sanguins, du métabolome et du métagénome issu de la flore bactérienne intestinale et la réalisation de recommandations nutritionnelles suivant le profil d'habitudes alimentaires via la modélisation et de la simulation métabolique à partir de ces données.



A ce titre, il s'agit de la première étude au Luxembourg basée sur une approche de "phénotypage profond" en nutrition et elle pourrait constituer une pierre angulaire pour de futures recherches dans le domaine. A terme, cette offre pourrait être intégrée à une application mobile permettant à tout un chacun (i) de planifier des repas équilibrés et sains, adaptés à son profil métabolique et (ii) de suivre les recommandations nutritionnelles qui leur sont proposées par les professionnels de santé.

Nutriomix, qui a été autorisée par le Ministère de la Santé en février 2020, est une étude pilote à double titre. D'une part, elle constitue la première étude observationnelle sur volontaires sains du département de Bioinformatique du LCSB. D'autre part, son caractère pilote lui est conférée par le fait qu'elle est centrée sur les aspects logistiques et de faisabilité du traitement des données pour envisager le cas échéant une étude

consécutives à plus large échelle. Cependant, et bien que considérée comme pilote, cette étude réunit 7 entités présentes sur les 4 pays qui constituent le Luxembourg et ses pays voisins limitrophes.

Rationnel de l'étude

Nos sociétés modernes sont confrontées à un nombre croissant de maladies non transmissibles (MNT) et en particulier de maladies chroniques, ce qui représente un fardeau humain et économique considérable. Elles sont les principales causes de décès, de maladie et d'invalidité dans la région européenne de l'OMS. Et pourtant, certaines d'entre elles seraient évitables ou retardées en adoptant des habitudes alimentaires vertueuses.

Avec les récents progrès scientifiques sur le plan de la connaissance du métabolisme, il est apparu clairement que la manière dont on réagit à la nour-

riture varie considérablement d'un individu à l'autre. Une personnalisation pourrait alors être envisageable dans le but d'ajuster les apports nutritionnels suivant le profil métabolique de chacun.

Cependant, pour qu'une démarche d'intervention alimentaire soit envisagée, il convient d'évaluer les apports au plus près de l'alimentation en condition de vie réelle et d'utiliser des marqueurs appropriés permettant de fournir des indications sur la façon dont notre corps digère les aliments et produit les métabolites. Certains de ces marqueurs sont «statiques», comme le génome individuel (c'est-à-dire la constitution génétique héréditaire d'un individu), qui peut influencer l'efficacité de la digestion de certains nutriments ou la prédisposition individuelle à la prise de poids.

D'autres facteurs sont par contre dynamiques et changent avec le temps,

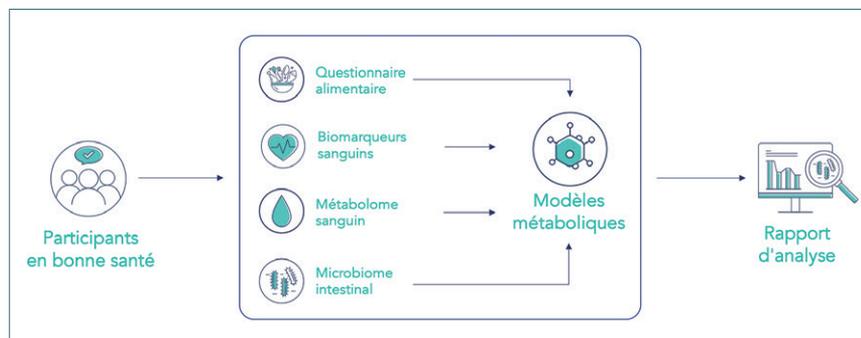
comme l'environnement, le niveau d'exercice ou la flore bactérienne intestinale. Cette dernière joue un rôle clé dans la digestion, en aidant à dégrader certains nutriments que notre métabolisme humain n'est pas capable de faire seul. En effet, la composition de cette communauté bactérienne, appelée microbiote intestinal, a été associée aux habitudes alimentaires et à plusieurs maladies.

Ainsi, en mesurant les différents paramètres précités, il serait possible de formuler une stratégie nutritionnelle mais aussi d'obtenir des informations au niveau moléculaire sur l'efficacité d'une intervention alimentaire, tant pour des individus bien portant animés par une démarche de maintien de leur bonne santé, que pour des individus porteurs de pathologies associées ou impactées par l'alimentation.

Le concept de régime alimentaire "unique" semble pouvoir laisser la voie à des approches personnalisées plus en phase avec les besoins des individus et des professionnels de santé souhaitant explorer ces options. En ce qui concerne Nutriomix, cette étude pilote se focalise sur les voies métaboliques et le microbiote intestinal et dont les résultats serviront, entre autres choses, à structurer une offre qui sera proposée par la startup luxembourgeoise Nium, une spin-off du LCSB.

Choix et déroulé de l'étude

Les approches actuelles en matière de nutrition personnalisée sont basées sur des techniques d'analyse de données (par exemple, méthodes statistiques, apprentissage automatique) et sur les connaissances des professionnels de la santé/nutrition. Toutefois, ces approches ne tiennent pas compte des connaissances accumulées sur les voies métaboliques



présentes dans l'organisme humain ou les bactéries intestinales. L'équipe du LCSB, et l'équipe Nutriomix en particulier, ont largement contribué (souvent en tant qu'auteurs principaux) au développement de ces connaissances sous la forme de reconstructions métaboliques à l'échelle du génome.

Il est important de noter qu'il est possible d'utiliser ces modèles pour intégrer des données diététiques, microbiologiques et métaboliques. La composition microbiotique individualisée de l'intestin est dérivée des données de la métagénomique (obtenues par séquençage de l'ARN ribosomal 16s ou de l'ADN entier) des échantillons de selles. Les informations alimentaires sont établies en convertissant le contenu nutritionnel des aliments en quantités de métabolites. Cette méthodologie permet d'évaluer l'impact des habitudes alimentaires actuelles sur le système et de comprendre les variations individuelles en réponse à une composition alimentaire spécifique.

Ainsi, pour évaluer la variabilité individuelle en réponse au régime alimentaire par la modélisation métabolique et l'intégration des données métaboliques (métabolites du sang) et du microbiome intestinal (analyse génétique des bactéries intestinales), il a été décidé de mettre en œuvre une étude observationnelle transversale non interventionnelle avec un maximum de 20 participants volontaires sains qui ont été invités à fournir un

échantillon sanguin et de leurs selles et à compléter un questionnaire sur leurs habitudes alimentaires.

Pour la mise œuvre du recrutement des participants, la gestion de la visite avec le médecin de l'étude et la récolte des données, le suivi général des participants, le Centre d'investigation et d'Épidémiologie Clinique (CIEC) du *Luxembourg Institute of Health* (LIH), dirigé par le Dr Manon Gantenbein, a été mandaté pour sa qualité et son expertise ainsi que pour la compétence de ses équipes dans l'accompagnement des participants au remplissage du questionnaire. En effet, le questionnaire choisi est celui qui a été utilisé notamment pour l'étude ORISCAV au Luxembourg.

Les échantillons biologiques ont, quant à eux, été récoltés par le Laboratoire Ketterthill qui s'est chargé de réaliser les analyses des biomarqueurs sanguins, et de transmettre les aliquots du métabolome et du microbiome pour analyse auprès de laboratoires tiers.

Au terme de l'analyse des données, les participants recevront un rapport d'analyse. De son côté, la Startup Nium effectuera la modélisation et l'intégration des données pseudonymisées afin d'observer les voies métaboliques associées à la variabilité individuelle et de valider la faisabilité technique et logistique d'une possible offre adaptée au besoin et au contexte d'un suivi nutritionnel.

NIUM

La startup NIUM est une jeune spin-off de l'Université du Luxembourg opérant dans le domaine de la nutrition personnalisée. Elle a été co-fondée par le Dr Alberto Noronha, Bioinformaticien et le Dr Adam Selamnia, Biochimiste et entrepreneur en e-santé, agissant respectivement en qualité de Gérant et *Business Advisor*. NIUM associe des technologies de modélisation métabolique (*Metabolic Digital Twin*) et algorithmiques de recommandations nutritionnelles dans le but de permettre aux individus de faire les meilleurs choix alimentaires pour une vie plus saine. Elle lancera dans les prochaines semaines son application mobile Nutrida au Luxembourg. Cette application permettra à ses utilisateurs de planifier leur repas à base de recettes, faciles à cuisiner et utilisant des produits de saison, parmi lesquelles certaines sont proposées par des chefs ou des cuisiniers reconnus. Dans un second temps, il sera possible de commander des tests métaboliques auprès des laboratoires au Luxembourg pour monitorer sa santé, le cas échéant avec son professionnel de santé, et de commander les ingrédients sur les sites d'e-commerce



A l'avant - Alberto Noronha / A l'arrière - Adam Selamnia

des distributeurs directement depuis l'application. La startup a participé au programme d'accélération de startups au Luxembourg Fit4Start et au programme européen EIT *Food Acceleration Network*. Elle est actuellement accompagnée par EY dans le cadre de son programme EYNovation.

Les données de l'étude

Les données récoltées pour chaque participant sont en cours d'analyse:

- 50 biomarqueurs sanguins et sériques ont été testés,
- 180 métabolites du métabolome constitués d'acides aminés, d'amines bioactives et d'acides gras complexes (40 acylcarnitines, 42 amino acids/biogenic amines, 91 phospholipids, 15 sphingolipids),
- plus de 800 souches bactériennes seront analysées pour la création des profils bactériens et l'étude des flux métaboliques suivant leur prépondérance dans l'écosystème reconstitué.

Les 180 métabolites testés constituent des molécules qui ont un intérêt dans le domaine nutritionnel. De même, les 800 souches bactériennes analysées dans l'étude comptent parmi celles qui sont fréquemment retrouvées dans les selles, et surtout pour lesquelles il a été possible de recréer l'ensemble des voies métaboliques à

partir de la connaissance de leur génome.

Les résultats de cette étude sont attendus avant la fin du semestre en cours. Le cas échéant, ils permettront de mieux appréhender le degré de données utiles pour accompagner les programmes de suivis nutritionnels et les flux à envisager en prenant en compte les questions de respect de la vie privée et de la sécurité informatique.

A ce titre, une réflexion sera menée sur la constitution de panel de tests d'intérêt en fonction de profils alimentaires, par exemple afin de vérifier l'impact positif attendu des recommandations de recettes. Enfin, il sera nécessaire de prendre en compte la réalité et la faisabilité économique, en particulier la dépense associée à ces tests, afin de proposer à terme un service inclusif et accessible aux populations souhaitant intégrer une approche préventive de leur santé.

Les partenaires de l'étude

Le LCSB rattaché à l'Université du Luxembourg est le sponsor de l'étude et Pr. Reinhard Schneider, Directeur de l'Unité *Bioinformatics Core*, en est l'Investigateur Principal. Les Drs Alberto Noronha et Adam Selamnia, désormais opérant au sein de la spin-off Nium (voir l'encadré ci-dessus), ont été les chefs de projets successifs et leur startup est chargée de la gestion opérationnelle et de l'analyse des résultats de l'étude Nutriomix. La gestion du recrutement et du suivi des participants a été confiée au CIEC du LIH. Le questionnaire sur les habitudes alimentaires a été fourni par le Département des Sciences de la Santé publique de l'Université de Liège (Belgique) sous la direction du Pr Michèle Guillaume. Enfin, les analyses des biomarqueurs sanguins et du métabolome ont été respectivement confiées au Dr Sylvie Coito, Médecin Biologiste du Laboratoire Ketterthill et au *Max Planck Institute* (Marburg, Allemagne); et celles du microbiome au Laboratoire Cerba (Saint-Ouen l'Aumône, France). ■

Découvrez les indices cliniques
sur notre site web!



ATTR-CM



Scannez-moi!
WWW.AMYLOIDOSE.BE/FR

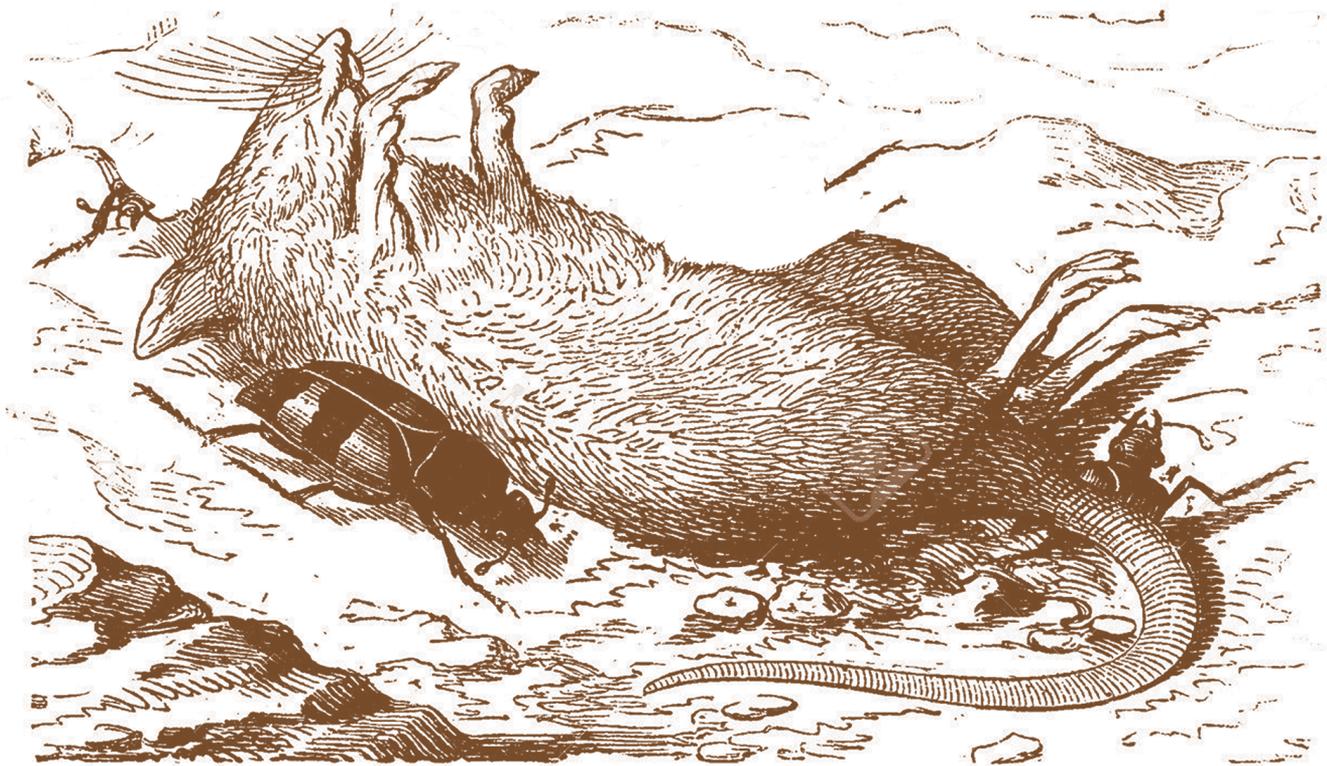
Suspecter les signes de...

CARDIOMYOPATHIE AMYLOÏDE À TRANSTHYRÉTINE (ATTR-CM)

- H** Heart failure with preserved ejection fraction¹
- I** Intolerance to heart failure medicines²
- D** Discordance between QRS voltage and left ventricular wall thickness^{3,4}
- D** Diagnosis of carpal tunnel syndrome or lumbar spinal stenosis^{5,6,8}
- E** Echo showing increased LV wall thickness^{2,7}
- N** Nervous system, autonomic nervous system dysfunction^{3,7}



Références: 1. González-López E, et al. Eur Heart J. 2015;36(38):2585-2594. 2. Castaño A, et al. Heart fail rev. 2015 ;20(2) : 163-178. 3. Quarta CC, al. Circulation. 2014;129(18):1840-1849. 4. Carroll JD, Gaasch WH, McAdam KP. Am J Cardiol. 1982;49:9-13. 5. Connors LH, et al. Circulation. 2016;133(3):282-290. 6. Rapezzi C, et al. Circulation. 2009;120(13):1203-1212. 7. Maurer MS, et al. J Am Coll Cardiol. 2016;68(2):161-172. 8. Westermark P, et al. Ups J Med Sci. 2014;119(3):223-228.



Echinococcose mortelle en 1899

Sterblichkeitsverhältnisse der Gemeinde Luxemburg während des 4. Quartals 1899. Die hauptsächlichlichen Todesursachen waren: Hirnhautentzündung 4, Krämpfe 3, Hirnschlag 6, Rückenmarkschwindsucht 1, Bronchitis 1, Lungenentzündung 8, Lungenemphysem 1, Lungenphthysse 8, Lungenödem I, Lungengangrän 1, organischer Herzfehler 6, Herzlähmung 1, Aneurysma 2, Lebercyrhose 2, Gallenstein 1, Blasenwurm der Leber 1, Bauchfellentzündung 1, Darmkatarrh 15, Nierenentzündung 1, Diabetes 2, Diphtheritis 1, Abdomialtyphus 4, Pyämie I, Krebs 8, Artériosclérose 1, Ertrinken 1, Selbstmord 1, Lebensschwäche 4, andere Ursachen 18 (Luxemburger Wort, 20 janvier 1900).

Dr Henri Kugener

Le cas du *Blasenwurm der Leber* nous a particulièrement impressionné. L'échinococcose humaine est une maladie parasitaire provoquée par un ténia du genre *échinococcus*, parasitant le loup (carnivore) et sa victime classique, la brebis (herbivore), le renard

(carnivore) et sa proie de prédilection, la souris (omnivore).

L'animal malade

Vivant habituellement à l'état adulte dans l'intestin grêle du canidé, le ténia

échinococcique est petit, sa longueur n'excédant guère quatre ou cinq millimètres.

Sa tête est munie de quatre ventouses et d'un rostre saillant sur lequel s'insère une double couronne de 28 à 50 crochets. Son corps est formé de trois anneaux, dont le dernier, aussi grand à lui seul que les autres réunis, contient un ovaire rameux rempli d'environ cinq cents oeufs, protégés par une coque résistante.

Parvenu à maturité, cet anneau se détache et son hôte l'expulse avec ses excréments.

Les oeufs, répandus ainsi sur un légume ou dans un ruisseau, sont avalés par la brebis et gagnent son tube digestif. Une situation spéciale apparut

«L'échinococcose humaine est une maladie parasitaire provoquée par un ténia du genre échinococcus, parasitant le loup et sa victime, la brebis.»

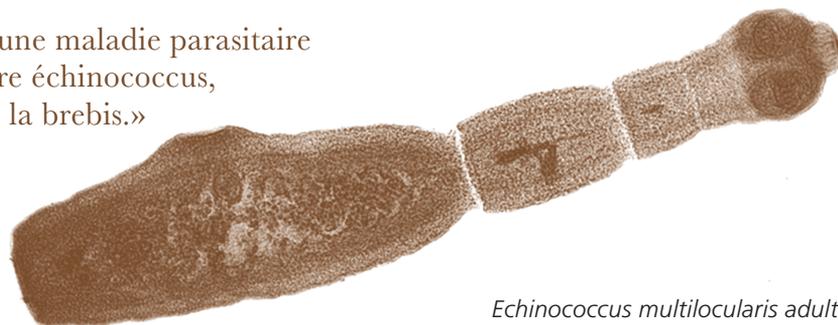
après la domestication du loup: de sa langue un chien peut porter les oeufs directement de son anus aux lèvres de son maître.

Sous l'action du suc gastrique, la coque des oeufs se dissout en quatre ou cinq heures; il en sort un embryon muni de six crochets.

Perforant les tuniques de l'intestin, il pénètre dans les ramifications de la veine porte, et, entraîné par le torrent circulatoire, gagne un organe (foie, poumon, os, cerveau).

Lorsque les oncosphères atteignent leur destination finale, elles se transforment en cystes hydatides uniloculaires qui grossissent et produisent des protoscolex ou des hydatides-filles dans la paroi intérieure des cystes hydatides qui seront remis dans le circuit lors de l'attaque de la brebis par le loup...

Cette évolution du parasite nous explique le rôle du chien dans la propagation de la maladie, spécialement du chien d'abattoir exposé



Echinococcus multilocularis adulte.

à l'ingestion des cystes hydatiques dont peuvent être atteints, à l'égal de l'homme, tous les animaux de boucherie. Les cystes du mouton et du porc sont particulièrement fertiles.

Par la suite, l'échinococcose infeste surtout les pays riches de chiens et de bestiaux, l'Islande, l'Australie, la République Argentine. Exceptionnelle chez le vieillard, elle s'observe principalement de vingt à trente ans; sa rareté dans le jeune âge n'est qu'apparentée et due à la lenteur de développement du parasite.

Fixé dans le foie, l'embryon perd ses crochets et se développe. De 35µ à l'origine, son diamètre atteint 2 centimètres à cinq mois; il s'est, en même temps, creusé d'une cavité qui se remplit de liquide.

Le cyste hydatique se présente alors sous l'aspect d'une poche arrondie, encastrée dans le foie et formée d'une paroi renfermant du liquide. Le liquide hydatique, variant de quelques grammes à plusieurs litres, est limpide, clair comme de l'eau de roche, d'où son nom. L'irritation de l'organe au contact de la vésicule hydatide est très légère et ne se manifeste au début que par une infiltration leucocytaire discrète, la formation de quelques cellules géantes et la présence de leucocytes éosinophiles.

Le cyste, de volume variable, peut être unique, siégeant fréquemment dans le lobe droit, soit au centre de l'organe, soit plus souvent faisant saillie à la superficie. Le foie contient fréquemment plusieurs cystes - de deux à dix.

L'homme malade

Un cyste échinococcique est une vésicule qui est entourée à l'extérieur par une membrane épaisse en couches. Sous l'enveloppe extérieure, il y a la membrane embryonnaire qui produit des capsules de couvain et des bulles filles.

Les capsules de couvain sont de petites formations de bulles. Elles ont la même structure que la bulle principale, mais avec la structure opposée: l'extérieur est la coquille embryonnaire, l'intérieur est en couches.

Jahre 1. Die hauptsächlichsten Todesursachen waren: Hirnhautentzündung 4, Krämpfe 3, Hirnschlag 6, Rückenmarkschwindsucht 1, Bronchitis 1, Lungenentzündung 8, Lungenemphysem 1, Lungenphthise 8, Lungenödem 1, Lungengangrän 1, organischer Herzfehler 6, Herzlähmung 1, Aneurysma 2, Lebercirrhose 2, Gallenstein 1, Blasenwurm der Leber 1, Bauchfellentzündung 1, Darmkatarrh 15, Nierenentzündung 1, Diabetes 2, Diptherie 1, Abdominaltyphus 4, Pyämie 1, Krebs 8, Arteriosclerose 1, Ertrinken 1, Selbstmord 1, Lebensschwäche 4, andere Ursachen 18. In demselben Zeitraume wurden 144 Geburten angemeldet und 38 Heiraten abgeschlossen.

Dans le cyste maternel, il y a des bulles filles avec la même structure et à l'intérieur se trouvent des bulles de petits-enfants.

Ce sont ces cystes que l'on observe chez l'homme.

Le patient meurt d'un pareil cyste du fait de la compression des organes moyens et de la rupture du cyste - événement la plupart du temps mortel du fait que le liquide provoque un choc anaphylactique.

Epilogue

La mort par *Blasenwurm* de 1899 s'inscrit dans un tableau classique: Hippocrate au 5^{ème} siècle av.Chr. déjà remarqua que *Quibus jecur aqua repletum in omentum eruperit, iis venter aqua impletur ac intereunt* - quand le foie est plein d'eau, il se rompt dans l'épiploon, le ventre se remplit d'eau et le malade succombe. Al-Rhazes de



décrire les mêmes cystes du foie vers 900 apr.Chr (Kattan).

Ce n'est qu'en 1782 que Johannes August Ephraim GOEZE (1731-1793) prouvait l'origine parasitique de cette maladie, le parasite ne pouvant être

identifié qu'en 1821 par Johann Gottfried BREMSER (1767-1827) et le cycle évolutif éclairé par Carl Theodor Ernst von SIEBOLDT (1804-1885) en 1835.

La mortalité de la forme cystique est comprise entre 2 et 4%. Celle de la forme alvéolaire est beaucoup plus importante si elle n'est pas traitée correctement. De quel type de parasite notre patient mourut-il en 1899, d'une échinococcose cystique EC transmise par le chien (*E. granulosus*) ou d'une échinococcose alvéolaire EA provoquée par le parasite du renard (*E. multilocularis*)?

Le type cystique se rencontre plus souvent dans le sud de l'Europe et les pays méditerranéens; le type alvéolaire étant plus répandu en Allemagne, en France et dans les Alpes, c'est plutôt à ce type que notre patient devait sa mort. ■

Littérature:

- Eckert J., Historische Aspekte der Echinococcose, einer uralten, aber noch immer relevanten Zoonose, in: Schweiz.Arch. Tierheilk. Band 149, Heft 1, Januar 2007, 5-14
- Kattan Y.B., Intrabiliary rupture of hydatid cysts of liver, in: Annals of the Royal College of Surgeons of England, 59 (2):108-114 (1977)

«Ce n'est qu'en 1782 que Johannes August Ephraim Goeze prouvait l'origine parasitique de cette maladie.»



Les oeufs de ténia se transmettent soit au contact avec des chiens de compagnie soit avec des baies infectées par le biais de selles de renard.

TECHNOLOGIE & INNOVATION

Molecular Plasma Group au service de l'industrie et de la santé grâce à la BIL

Ayant mis au point une technologie de pointe permettant de traiter les surfaces, Molecular Plasma Group (MPG) a permis aux secteurs de l'automobile et de l'aéronautique d'innover. Grâce à sa capacité à s'adapter, l'entreprise a décidé, en pleine crise sanitaire, de rendre cette technologie compatible avec la production industrielle de masques chirurgicaux.



Spin-off du LIST et de l'Institution flamande pour la recherche technologique VITO, hébergée au Technoport, Molecular Plasma Group a développé depuis 2016 une technologie spéciale «MolecularGRIP™» assurant une parfaite adhérence sur des surfaces inertes, comme le téflon, la fibre de carbone, mais aussi des substrats sensibles, comme

En 2020, en pleine crise sanitaire, Molecular Plasma Group se lance un nouveau défi et se met au service des hôpitaux luxembourgeois et entreprises en développant une technologie basée sur l'utilisation des plasmas pour optimiser la protection des masques respiratoires «Made in Luxembourg», créant ainsi des surfaces virucides. C'est une première. «Nous avons mené un projet de développement avec le LIST et avons montré la faisabilité du projet avec des performances incroyables», ajoute le CEO de MPG. «Aujourd'hui, l'entreprise se montre confiante pour proposer une solution commerciale. Plusieurs sociétés belges et luxembourgeoises ont d'ores et déjà commandé des machines équipées de cette technologie. Des achats qui permettront d'augmenter le chiffre d'affaires. Les investissements et les risques qui ont été pris paient. Nous avons aujourd'hui des solutions industrielles à proposer à une large panoplie d'industries et pouvons traiter n'importe quel substrat.»

« Pour moi, il était naturel d'aller frapper à la porte de la BIL car nous avons toujours eu une bonne relation. »

Marc Jacobs
CEO de Molecular Plasma Group

les fibres naturelles ou la cellulose. «Nous sommes en mesure de fixer des fonctionnalités sur tous types de surfaces et agissons dans des domaines difficiles comme l'automobile ou l'aéronautique», explique Marc Jacobs, CEO de Molecular Plasma Group qui, intéressé par l'entrepreneuriat, a souhaité contribuer au tissu économique luxembourgeois.

Une importante avancée dans un contexte Covid

Après avoir mis cette technologie au service de l'industrie, MPG s'intéresse depuis 2018 au secteur Healthcare. «Nous sommes entrés en contact avec l'IMEC (centre de recherche interuniversitaire sur la microélectronique en Belgique), qui nous a demandé si nous étions capables de greffer des anticorps sur leur électronique. Nous avons mené un projet de développement avec l'Université de Louvain et cela a fonctionné», poursuit Marc Jacobs. Sur base de ce travail, l'équipe intègre la 1^{re} édition du Fit4Start Heal Tech, fin 2018-début 2019, acquérant ainsi davantage d'expérience et d'expertise.

Un développement porté par un soutien financier

Pour mener à bien son évolution et le développement de ses activités, MPG a pu compter sur le soutien de la Banque Internationale à Luxembourg (BIL). Déjà partenaire de Marc Jacobs et de sa précédente société, la banque a pris le risque de le suivre dans sa nouvelle aventure entrepreneuriale. «Pour moi, il était naturel d'aller frapper à la porte de la BIL car nous avons toujours eu une bonne relation. Les actionnaires

Garantie InnovFin

«En tant que banque des entrepreneurs, la BIL apporte son support aux sociétés innovantes et aux start-ups comme Molecular Plasma Group grâce à la signature du programme InnovFin. Nous avons été convaincus par l'idée développée par l'entreprise, ses connaissances et ses porteurs de projet et avons souhaité lui faire profiter de l'outil InnovFin. Depuis quatre ans, nous avons pu l'aider à se développer grâce aux différents financements mis en place. C'est pour nous une success-story.»

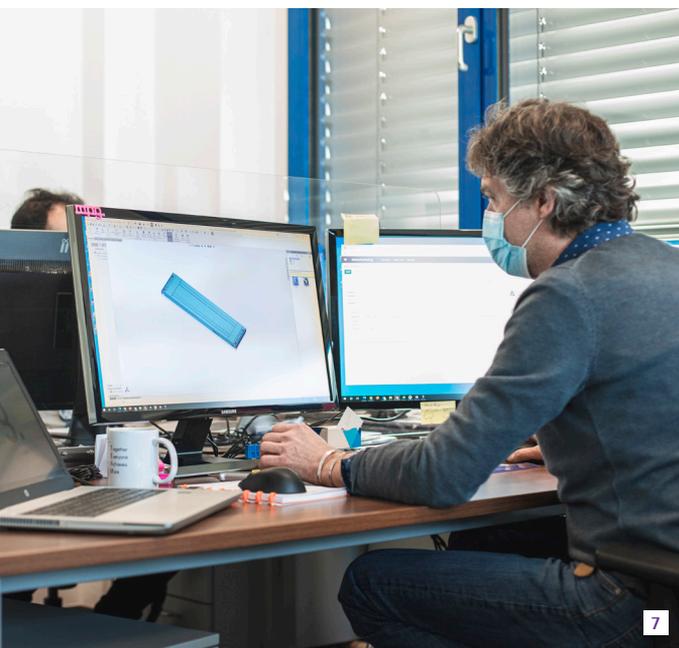
Philippe Weisen
Head of Start-ups à la BIL

disposaient de 250.000 euros pour démarrer la société et la BIL nous a accordé un paquet de financements d'un peu plus d'un million d'euros. Une enveloppe progressivement augmentée et restructurée qui nous a permis de nous lancer», ajoute le CEO.

Convaincue par l'idée, les connaissances, le produit et l'enthousiasme des porteurs de projet, la BIL a apporté son soutien à MPG dès le début. L'entreprise innovante a, dans un premier temps, pu compter sur deux financements InnovFin (un prêt et un crédit de caisse) offrant une garantie bancaire représentant 50% des investissements. À la fin de ces derniers, un nouveau financement avec le support de l'Office Ducroire a été octroyé pour favoriser l'expansion à l'international, suivi en 2020 par un prêt garanti par l'État dans un contexte sanitaire compliqué. Au final, divers financements et institutions ont donc permis à l'entreprise de croître, d'élargir son offre et d'atteindre son niveau actuel dans un climat de confiance, constructif et de transparence.

4

C'est le nombre de machines équipées de la technologie de Molecular Plasma Group commandées par des entreprises luxembourgeoises et belges et livrées d'ici la fin du mois de mars.



1. Philippe Weisen (à gauche), *Head of Start-ups* à la BIL, et Marc Jacobs (à droite), CEO de Molecular Plasma Group.
2. Pierre-Olivier Rotheval, *Head of Marketing & Innovation* à la BIL.
3. La bobine de matière première (couche externe du masque) est déroulée et traitée dans la machine avec une très fine couche d'acide citrique.
4. Une fois la surface traitée, la matière première ressort de la machine pour être une nouvelle fois enroulée et placée sur une machine de production de masques.
5. La technologie « MolecularGRIP™ » permet de traiter différentes surfaces dans ce type de machines en y attachant des molécules en combinaison avec du plasma.
6. L'équipe de MPG travaille au quotidien sur le traitement des surfaces à l'aide de produits les moins nocifs possibles.
7. Le volet R&D est important pour l'entreprise. Des pièces de support sont régulièrement dessinées et imprimées en 3D pour améliorer son fonctionnement.

Avec l'aide d'experts connaissant parfaitement votre marché, nous nous engageons à concevoir pour vous des produits élaborés et à développer des solutions novatrices répondant aux besoins des grandes entreprises, PME, professions libérales et indépendants.



Vous avant tout



Exposition

Portrait of a Young Planet

Cette présentation de la Collection Mudam s'inspire de l'exposition iconique *The Family of Man* (1955) conçue par Edward Steichen. Celle-ci a été présentée une première fois au *Museum of Modern Art* à New York en 1955 puis dans plus de 150 musées à travers le monde entre 1955 et 1962. Elle est exposée de façon permanente, au château de Clervaux depuis 1994.

Cette présentation de la collection et celle de l'œuvre *Flugplatz Welt/World Airport* de Thomas Hirschhorn dans la galerie Ouest font partie d'un projet plus large qui comprend une plateforme digitale spécialement créée. Le commissaire Francesco Bonami, assisté par Emanuela Mazzonis di Pralafra, a conçu ce projet autour de la question de la représentation de l'humanité au début du 21^e siècle. *Portrait of a Young Planet* rassemble ainsi une sélection d'œuvres de la Collection Mudam, qui interrogent la condition humaine et la façon dont l'individu s'affirme à travers diverses communautés.

MUDAM jusqu'au 13 septembre 2021. www.mudam.lu

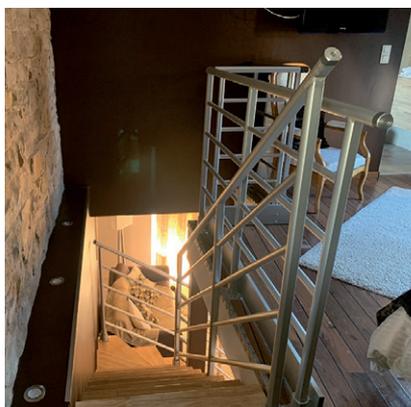
Evasion

L'Ecurie à Obernai

Envie de partir un peu mais pas trop loin ? Nous vous conseillons ce lieu unique en Alsace. On peut y passer un séjour d'exception au coeur de la ville dans un lieu unique.

Les chambres sont décorées avec beaucoup de goût, dans la tradition alsacienne mais moderne. Les suites confortables et cosy à proximité du centre historique de la 2^{ème} ville la plus touristique de la région.

Prévoyez l'ascension du Mont Ste-Odile, et bien sûr la célèbre Route des Vins d'Alsace. Après vos visites, vous



pourrez profiter de la piscine qu'offre ce lieu.

Les chambres sont ouvertes et réservables dans le respect du protocole sanitaire actuellement en place.

L'Ecurie d'Obernai - 57, Rue du Sélestat - F-67210 Obernai - www.ecurie.alsace - Tél: +333 88 95 59

Sortie nature



Séjour dans des Pods

Cet élégant camping situé au coeur du Mullerthal propose des hébergements sympathiques, décalés, modernes mais très «nature». On les appelle les Pods, de petits habitats en bois de 9m², 10 m² ou 14m² avec terrasses de 6m². Nous pouvons considérer cela comme du camping moderne avec ces mignonnes petites cabanes chaudes, sûres et abordables. Les randonneurs, les couples, les couples avec enfants sont fans car ils sont en pleine nature mais bénéficient tout de même d'un logement plus ou moins équipé selon les choix: Standard Pod, Mega Pod ou Mega Pod XL.

Ce qui est appréciable, c'est de se trouver à quelques pas de la piste Mullerthal et de nombreux sentiers de randonnée avec des formations rocheuses, des gorges et des grottes. Pour les adeptes d'Internet: WIFI gratuit dans tout le camping.

Camping Martbusch - 3, beim Martbusch - L-6552 Berdorf - Tél: +352 79 05 45 - www.camping-martbusch.lu

Danse avec la foudre

L'auteur

Jérémy Bracone a 40 ans et a vécu en Lorraine jusqu'à l'âge de 25 ans. Artiste plasticien, il dessine, sculpte et réalise des installations. *Danse avec la foudre* est son premier roman. Un roman singulier sous forme de comédie sociale.



L'ouvrage

Au cœur de la Lorraine en faillite industrielle, voici l'histoire d'une communauté ouvrière indomptable et l'histoire d'un amour fou.

Figuette est ouvrier et père célibataire de la petite Zoé depuis que sa femme, Moïra, imprévisible et passionnée, a fugué et les a abandonnés.

L'été arrive et l'usine de Villerupt qui l'emploi menace de fermer, il n'aura pas les moyens d'emmener sa fille en vacances comme il l'avait promis. Pour séduire Moïra, il avait été capable des plus belles folies. Pour la reconquérir et ne pas décevoir sa fille, il va aller encore plus loin. Il n'est pas parfait mais se bat pour elle, pour ne pas la décevoir et faire briller ses yeux.

Entre drame et comédie, solidarité ouvrière et passion amoureuse, *Danse avec la foudre* est un premier roman poétique et révolté. Un roman empli de tendresse, d'humour, d'humanité, d'amitié, de solidarité, de pudeur. ■



AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > *Danse avec la foudre* de Jérémy Bracone
- > *Le secret de Chimneys* d'Agatha Christie

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

Le secret de Chimneys

L'auteur

Agatha Christie (1890-1976) est la reine incontestée et inégalée du roman policier classique. Née à Torquay, son premier roman *La Mystérieuse Affaire de Styles* est publié en 1920 et voit la naissance d'un écrivain et d'un personnage: Hercule Poirot. Très vite, sa renommée est mondiale. Elle est à la tête d'une prodigieuse production littéraire et reste aujourd'hui l'un des auteurs les plus lus à travers le monde, toutes générations confondues.

L'ouvrage

Tout avait commencé de la façon la plus classique qui soit: un prince déchu cherchant à récupérer son trône sollicitant l'appui discret des Britanniques. En somme, une banale manœuvre

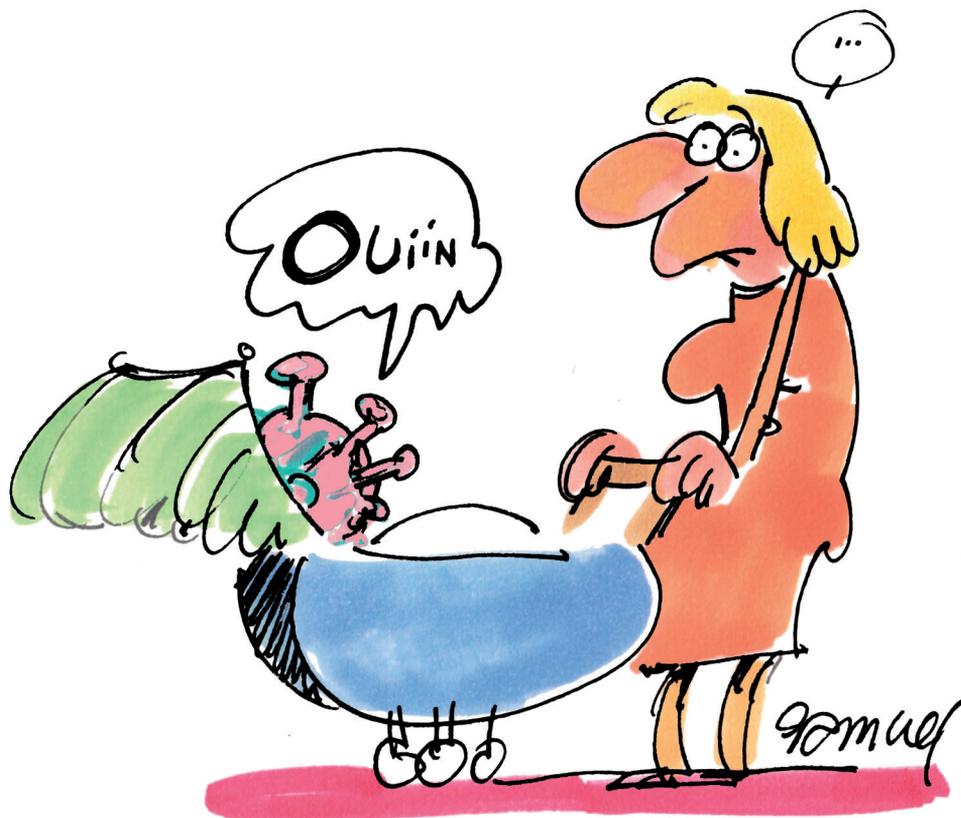
politico-financière. Mais les choses se compliquent lorsqu'un ancien ministre du prince meurt en laissant derrière lui des mémoires bourrés de révélations explosives sur la famille royale. Tous, les services secrets anglais comme les opposants au prince, cherchent à mettre la main sur ce manuscrit.

C'est dans le cadre somptueux du manoir de Chimneys, une vieille demeure seigneuriale, que vont se retrouver les protagonistes de cette sombre affaire. Un manoir où les cadavres vont rapidement faire désordre...

Ce roman atypique fait sortir les lecteurs habituels de leur cadre mais l'histoire est captivante du début à la fin. Les indices sont habilement parsemés, l'histoire est pleine de rebondissements, l'intrigue est un véritable sac de noeuds. ■



DÉTECTION DE LA COVID DANS LE SPERME...



N°133 MARS 2021
Semper
LUXEMBOURG



Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
/

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

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

www.dsb.lu

dsb
communication

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

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

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

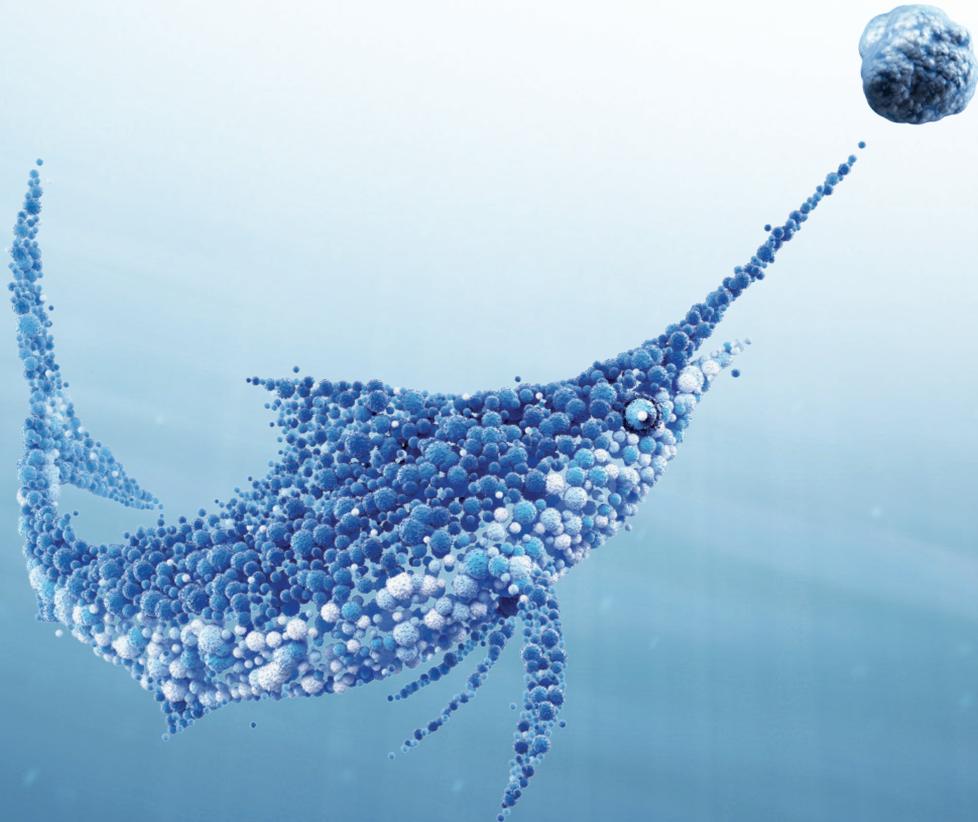




DON'T COMPROMISE in **LUNG CANCER**

REIMBURSED

in **1L ES-SCLC & STAGE III
UNRESECTABLE NSCLC^{1,2}**



For more information, visit www.azmedicines.be/imfinzi

1. SmPC Imfinzi, latest version. 2. RIZIV/INAMI/Liste Positive website, consulted on 30/11/2020.
NSCLC: non-small cell lung cancer; ES-SCLC: extensive-stage small cell lung cancer.

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACÉUTIQUE.** 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. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 > 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé. Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Posologie. La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

Prix hôpital	
500 mg/10 ml	€ 2.487,69
120 mg/2,4 ml	€ 597,05

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

^a Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 10 mg/kg d'IMFINZI toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^b Il est recommandé de poursuivre le traitement chez les patients cliniquement stables présentant des signes de progression de la maladie jusqu'à ce que la progression de la maladie soit confirmée. ^c Chez les patients pesant 30 kg ou moins, la dose doit être établie en fonction du poids, équivalant à 20 mg/kg d'IMFINZI en association avec une chimiothérapie toutes les 3 semaines (21 jours) pendant 4 cycles, suivis de 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie jusqu'à ce que le poids soit supérieur à 30 kg. ^d Administrer IMFINZI avant la chimiothérapie, le même jour. ^e Lorsqu'IMFINZI est administré en association avec une chimiothérapie, se reporter aux résumés des caractéristiques du produit relatifs à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, pour connaître la posologie appropriée. Une augmentation ou une réduction de la dose n'est pas recommandée. La suspension de la dose ou l'arrêt du traitement peut être requis sur la base de la sécurité et la tolérance individuelles. Les recommandations relatives au traitement des effets indésirables immunomédiés sont décrites dans le tableau 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Tableau 2. Modifications recommandées pour le traitement par IMFINZI et recommandations relatives au traitement.**

Effets indésirables	Intensité ^a	Modification du traitement par IMFINZI	Traitement par corticoïdes sauf indication contraire
Pneumopathie immuno-médiée / pneumopathie interstitielle	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
Hépatite immuno-médiée	Grade 2 avec une ALAT ou une ASAT > 3-5 x LSN et/ou une bilirubine totale > 1,5-3 x LSN	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 5-8 x LSN ou une bilirubine totale > 3-5 x LSN	Suspendre le traitement	
	Grade 3 avec une ASAT ou une ALAT > 8 x LSN ou une bilirubine totale > 5 x LSN	Interrompre définitivement	
Colite ou diarrhée immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4	Interrompre définitivement	
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 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 ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie 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
Néphrite immuno-médiée	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 ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	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	
Éruption cutanée ou dermatite immuno-médiée (incluant pemphigoïde)	Grade 2 pendant > 1 semaine	Suspendre le traitement	Débuter le traitement par 1 à 2 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3	Suspendre le traitement	
	Grade 4	Interrompre définitivement	
Myocardite immuno-médiée	Grade 2	Suspendre le traitement ^b	Débuter le traitement par 2 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 3 ou 4, ou tout grade avec une biopsie positive	Interrompre définitivement	
Myosite/ Polymyosite immuno-médiée	Grade 2 ou 3	Suspendre le traitement ^b	Débuter le traitement par 1 à 4 mg/kg/jour de prednisone ou équivalent suivi d'une réduction progressive de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement	
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 équivalent suivi d'une réduction de la posologie
	Grade 4	Interrompre définitivement ^c	

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie supplémentaire immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. ^d Pour la myasthénie gravis, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, 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 supplémentaire d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). Populations particulières. Population pédiatrique. La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Sujet âgé. Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. Insuffisance rénale. Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Insuffisance hépatique. Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Mode d'administration. IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la 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.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). Liste tabulée des effets indésirables. Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/100 à < 1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

	IMFINZI en monothérapie		IMFINZI en association avec une chimiothérapie	
	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)	Tous grades (%)	Grade 3-4 (%)
Infections et infestations				
Infections des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent	13,5	0,2	Fréquent
Pneumonie ^{b,c}	Fréquent	8,9	3,5	Fréquent
Candidose buccale	Fréquent	2,1	0	Peu fréquent
Infections dentaires et des tissus mous buccaux ^d	Fréquent	1,7	<0,1	Fréquent
Grippe	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique				
Neutropénie ^e				Très fréquent
Anémie				Très fréquent
Thrombocytopénie ^f				Très fréquent
Leucopénie ^g				Très fréquent
Neutropénie fébrile				Fréquent
Pancytopenie				Fréquent
Thrombopénie immunitaire	Rare	<0,1	<0,1	
Affections endocriniennes				
Hypothyroïdie ^h	Très fréquent	10,1	0,2	Fréquent
Hyperthyroïdie ⁱ	Fréquent	4,6	0	Fréquent
Thyroïdite ^j	Peu fréquent	0,8	<0,1	Fréquent
Insuffisance surrénalienne	Peu fréquent	0,6	<0,1	Fréquent
Diabète sucré de type 1	Rare	<0,1	<0,1	Peu fréquent
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
Affections du système nerveux				
Myasthénie gravis	Rare ^k	<0,1		
Encéphalite non infectieuse ^l	Fréquence indéterminée			

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)
Méningite ^m	Rare	<0,1	<0,1			
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 ^b	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 fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^a	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite ^a	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite ^a				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^a	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^a	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^b	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit ^a	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
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoidé ^a	Rare	<0,1	0			
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	Rare ^a	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite ^a	Peu fréquent	0,3	<0,1			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique ^a	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue ^a				Très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion ^a	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

^a Inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdaalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. ^b Inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à pneumocoques, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. ^c y compris d'issue fatale. ^d Inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^e Inclut neurophyxie et baisse du taux de neutrophiles. ^f Inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. ^g Inclut leucopenie et baisse du taux de globules blancs. ^h Inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. ⁱ Inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. ^j Inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. ^k La fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. ^l Inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. ^m Inclut méningite et méningite non infectieuse. ⁿ Inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^o Inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^p Inclut stomatite et inflammation des muqueuses. ^q Inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. ^r Inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aigüe, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. ^s Inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. ^t Inclut prurit généralisé et prurit. ^u Inclut pemphigoidé, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. ^v Une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. ^w Inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^x Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^y Inclut fatigue et asthénie. ^z Inclut réaction à la perfusion et arcticaire débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médies. 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-médies 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 indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI 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 tumeurs), 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 corticoïdes 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. IMFINZI 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 IMFINZI, 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 (fatale) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe traité par IMFINZI, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un 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 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes 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 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. **Endoectoparasites immuno-médies.** **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 corticoïdes 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. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. **Hyperthyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun 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 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bétabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Thyroïdite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite 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 arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. La résolution 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 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 11 patients, 10 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoidé) 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 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion.** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique.** 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'aspartate 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 < LIN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont 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'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % 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 > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-génécité.** L'immuno-génécité d'IMFINZI 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 un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2200) 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 chimiothérapie 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'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé.** Aucune différence globale de sécurité n'a 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. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique.** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. Poste Boîte 97. B-1000 Bruxelles-Madou. Site internet: www.nofitruer/risqueindesirable.be. e-mail: adr@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, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.



DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés, Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle bisovale, à bords bisectés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 8,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle bisovale, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique – en monothérapie, quand l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance – en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études comparatives, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFé (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémiqum 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**). **Population particulière** Insuffisants rénaux : En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFé ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou un ClCr (clearance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFé < 60 ml/min/1,73 m² ou un ClCr < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFé chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou le ClCr en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFé est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou le ClCr chroniquement inférieur à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** : Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypoglycémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 85 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose de médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Cependant, il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de sécurité : Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine soit seule soit en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la insuline, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo, dans une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus : 1 183 contre placebo et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/100$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) ou très rare ($< 1/10000$), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation. **Classe de système d'organe** : Infections et infestations. **Fréquent** : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales. Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des ursepsis). **Fréquence indéterminée** : Fasciite nécroisante du périnée (gangrène de Fournier). • **Classe de système d'organe** : Troubles du métabolisme et de la nutrition. **Très fréquent** : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline). **Fréquent** : Soif. **Rare** : Acidocétose diabétique. • **Classe de système d'organe** : Affections de la peau et du tissu sous-cutané. **Fréquent** : Prurit (généralisé), Rash. **Peu fréquent** : Urticaire. **Fréquence indéterminée** : Angio-œdème. • **Classe de système d'organe** : Affections vasculaires. **Peu fréquent** : Hypotension. • **Classe de système d'organe** : Affections du rein et des voies urinaires. **Fréquent** : Augmentation des mictions*. **Peu fréquent** : Dysurie. • **Classe de système d'organe** : Investigations. **Fréquent** : Augmentation des lipides sériques*. **Peu fréquent** : Augmentation de la créatinine sanguine/basse du débit de filtration glomérulaire*. Augmentation de l'hémato-crite*.

* Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement, pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL, de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,6 %, pour les triglycérides, de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %. Les variations moyennes de l'hémato-crite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hémato-crite sont restées proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement*. Voir rubrique 4.4 du RCP. **Description de certains effets indésirables** : **Hypoglycémie** : La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les études et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec les hypoglycémiantes avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 18,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %) et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 5,7 %, placebo 5,8 %). **Hypoglycémies majeures** (événements nécessitant une assistance) : Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la proglizone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale avec ou sans 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 et 25 mg : 3,9 %, placebo 3,9 %). **Infections** : Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** : Une augmentation des mictions (comportant les termes préférentiels de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1). **Infection des voies urinaires** : La fréquence globale des infections (comportant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypertension, hypotension, 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 hypotendus était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (0,3 %) et empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/basse du débit de filtration glomérulaire** : La fréquence des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; basse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les basses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFé estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFé s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFé moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aigües pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté vers : **Banque** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97-B-1000 BRUXELLES/Madrid. Site internet: www.afms.be / e-mail: adverse.reactions@afms.be - Luxembourg : - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg; pharmacovigilance@dms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5532 - Fax: (+352) 2479 5615 ou: **Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, crp@chru-nancy.fr - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE LAutorisation de MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/114/530/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) - EU/114/530/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 09/2020. **Références** : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible. 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(2):2117-2126. 3. Warren CA, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(7):624-633-34. 4. Les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une comorbidité d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. * Centre secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Rélatif • CV : Cardiovasculaire • IC : Insuffisance cardiaque

trouvant quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,9 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémies majeures** (événements nécessitant une assistance) : Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la proglizone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale avec ou sans 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 et 25 mg : 3,9 %, placebo 3,9 %). **Infections** : Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** : Une augmentation des mictions (comportant les termes préférentiels de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1). **Infection des voies urinaires** : La fréquence globale des infections (comportant les termes préférentiels de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypertension, hypotension, 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 hypotendus était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (0,3 %) et empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/basse du débit de filtration glomérulaire** : La fréquence des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; basse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les basses initiales du débit de filtration glomérulaire estimé chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFé estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFé s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFé moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aigües pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté vers : **Banque** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance. Boîte postale 97-B-1000 BRUXELLES/Madrid. Site internet: www.afms.be / e-mail: adverse.reactions@afms.be - Luxembourg : - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la Santé à Luxembourg; pharmacovigilance@dms.etat.lu - Tél.: (+352) 2478 5532 - Fax: (+352) 2479 5615 ou: **Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, crp@chru-nancy.fr - Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33. **MODE DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE LAutorisation de MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/114/530/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) - EU/114/530/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 09/2020. **Références** : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible. 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(2):2117-2126. 3. Warren CA, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(7):624-633-34. 4. Les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une comorbidité d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. * Centre secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Rélatif • CV : Cardiovasculaire • IC : Insuffisance cardiaque

	Prix public*
30 x 10 mg / 30 x 25 mg	48.44 €
100 x 10 mg / 100 x 25 mg	143.26 €

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

JARDIANCE®

LE POUVOIR D'EN FAIRE PLUS

Pour vos patients diabétiques de type 2¹

-38% RRR Mortalité CV $p < 0,001^{1,2,*}$

-35% RRR Hospitalisations pour IC $p = 0,002^{1,2,*}$

-39% RRR Néphropathie $p < 0,001^{1,3,*}$



International GmbH - Binger Str. 173 - D-55216 Ingelheim am Rhein - Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTHORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/114/530/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) - EU/114/530/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) - EU/114/530/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés). **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 09/2020. **Références** : 1. RCP Jardiance®, dernière version disponible. 2. Zinman B, et al. *N Engl J Med* 2015; 373(2):2117-2126. 3. Warren CA, et al. *N Engl J Med* 2016; 375(7):624-633-34. 4. Les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie. Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une comorbidité d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC. * Centre secondaire/exploratoire de l'étude RRR : Réduction du Risque Rélatif • CV : Cardiovasculaire • IC : Insuffisance cardiaque

