

Semper

LUXEMBOURG

RECHERCHE

- Cellule de Recherche Clinique aux HRS
- COVID-19 et obésité

CONGRESS
24th Belgian Congress
on Rheumatology

Suivi pneumologique
des patients
post-COVID-19

Regulatory
Evaluation de la qualité,
la sécurité et l'efficacité
des médicaments

INTERVIEW



Dr Marco Hirsch
Maladie de Horton:
du nouveau pour
une urgence médicale

COVID-19
Vaccination et risque de ré-infection

PSYCHO
Santé, traumatisme et attachement
chez l'enfant

HISTOIRE
Les sulfonamidés au Luxembourg

XELJANZ
[tofacitinib citrate]

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS : https://www.afmips.be/fr/human/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé à libération prolongée contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 11 mg de tofacitinib. *Exciipient à effet notoire* : Chaque comprimé à libération prolongée contient 152,23 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés à libération prolongée. **Comprimé rose, ovale**, marqué environ 10,8 mm x 5,5 mm x 4,4 mm (longueur par largeur par épaisseur) comportant un trou percé à une extrémité de la bande du comprimé et portant l'inscription « JKI 11 » sur une face du comprimé. **INFORMATIONS CLINIQUES - Indications thérapeutiques** : Tofacitinib en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatisaux (DMARDs : *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** : La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser. *Réai entre tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée et tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés* : Les patients traités avec tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour, le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés. Les patients traités avec tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour peuvent passer au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour, le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée. Tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour a démontré une équivalence pharmacocinétique (AUC et C_{max}) au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour. **Ajustement posologique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX. **Interruption et arrêt du traitement** : Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm³. **Tableau 1 : Valeur numération absolue des lymphocytes (NAL)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm³) ; Recommandation. NAL supérieure ou égale à 750 : Le traitement doit être maintenu. NAL 500-750 : Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750 ; Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAL inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm³. **Tableau 2 : Valeur numération absolue des neutrophiles (NAN)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm³) ; Recommandation. NAN supérieure à 1 000 : Le traitement doit être maintenu. NAN 500 – 1 000 : Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000 ; Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAN inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl. **Tableau 3 : Valeur taux d'hémoglobine**. Données mentionnées : Valeur biologique (g/dl) ; Recommandation. Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et/ou taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl : Le traitement doit être maintenu. Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (confirmé par un nouveau test) : Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées. **Interactions médicamenteuses** : La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluoxazone). La dose de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour chez les patients recevant un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. **Populations particulières - Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. **Insuffisance hépatique** : **Tableau 4 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique**. Données mentionnées : Catégorie d'insuffisance hépatique, Classification ; Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent. Légère, Classe A de Child-Pugh ; Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, Classe B de Child-Pugh ; La dose doit être réduite à des comprimés pelliculés de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Sévère, Classe C de Child-Pugh ; Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** : **Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**. Données mentionnées : Catégorie d'insuffisance rénale, Clairance de la créatinine ; Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent. Légère, 50-80 ml/min ; Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, 30-49 ml/min ; Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sévère (y compris patients hémodialysés), < 30 ml/min : La dose doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture. Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib doivent être pris entiers afin de s'assurer que toute la dose est administrée correctement. Ils ne doivent être ni écrasés ni fractionnés, ni mâchés. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes. Insuffisance hépatique sévère. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de tolérance** : *Polyarthrite rhumatoïde* : Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves. Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib ; TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosis, candidose oesophagienne, zona multilatérale, cytomegalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioidomycose). Au cours des essais cliniques contrôlés, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinorrhée, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6, Effets indésirables (EIs) basés sur toutes les études quelle que soit leur durée). Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement, étaient le zona et la pneumonie. *Rhumatisme psoriasique* : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib. **Rectocolite hémorragique** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies. Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH. Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RCH traités avec tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité de tofacitinib dans l'indication de PR. *Liste tabulée des effets indésirables* : Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de PR et de RCH et ont été présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies 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), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 6 : Effets indésirables** : *Infections et infestations* : Fréquent : Pneumonie, Grippe, Zona, Infection des voies urinaires, Sinusite, Bronchite, Rhinopharyngite, Pharyngite ; Peu fréquent : Tuberculose, Diverticulite, Pyléphlébite, Cellulite, Herpès simplex, Gastro-entérite virale, Infection virale ; Rare : Septicémie, Sepsis urinaire, TB disséminée, Fasciite nécrotique, Bactériémie, Bactériémie à staphylocoque, Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, Pneumonie à pneumocoque, Pneumonie bactérienne, Encéphalite, Infection mycobactérienne atypique, Infection à cytomegalovirus, Arthrite bactérienne ; Très rare : Tuberculose du système nerveux central, Mningéite à cryptocoque, Infection à complexe *Mycobacterium avium*. *Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes)* : Peu fréquent : Cancer cutané non mélanomateux. *Affections hématologiques et du système lymphatique* : Fréquent : Anémie ; Peu fréquent : Leucopénie, Lymphopénie, Neutropénie. *Affections du système immunitaire* : Indéterminée : Hypersensibilité médicamenteuse*, Angioedème*, Urticaire*. *Troubles du métabolisme et de la nutrition* : Peu fréquent : Dyslipidémie, Hyperlipidémie, Déshydratation. *Affections psychiatriques* : Peu fréquent : Insomnie. *Affections du système nerveux* : Fréquent : Céphalées ; Peu fréquent : Parosésies. *Affections vasculaires* : Fréquent : Hypertension ; Peu fréquent : Maladie thromboembolique veineuse*, *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales* : Fréquent : Toux ; Peu fréquent : Dyspnée, Congestion des sinus. *Affections gastro-intestinales* : Fréquent : Douleurs abdominales, Vomissements, Diarrhée, Nausées, Gastrite, Dyspepsie. *Affections hépatobiliaires* : Peu fréquent : Stéatose hépatique, Enzymes hépatiques augmentées, Transaminasées augmentées, Exploration fonctionnelle hépatique anormale, Gamma-globuline transférase augmentée. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané* : Fréquent : Eruption cutanée ; Peu fréquent : Erythème, Prurit. *Affections musculo-squelettiques et systémiques* : Fréquent : Arthralgie ; Peu fréquent : Douleur musculo-squelettique, Tumeur articulaire, Tendinite. *Troubles généraux et anomalies au site d'administration* : Fréquent : Fièvre, Œdème périphérique, Fatigue. *Intoxications* : Fréquent : Créatine phosphokinase sanguine augmentée ; Peu fréquent : Créatine sanguine augmentée, Cholestérol sanguin augmenté, Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées, Poids de poids. *Lésions, intoxications et complications liées aux interventions* : Peu fréquent : Entorse d'un ligament, Claquage de muscle. *Données issues des notifications spontanées*. * La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (PE) et la thrombose veineuse profonde (VTP). **Description de certains effets indésirables** : *Maladie thromboembolique veineuse* : *Polyarthrite rhumatoïde* : Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV), une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné le décès. Les taux d'incidence (CI à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,54 (0,32 – 0,87), de 0,27 (0,12 – 0,52) et de 0,09 (0,02 – 0,26) événements par 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 5,96 (1,75 – 20,33) et de 2,99 (0,81 – 11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'étude susmentionnée, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR pour l'EP a été de 9,14 (2,11 – 39,56) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,92 (0,83 – 18,48) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. *Rectocolite hémorragique (RCH)* : Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant le 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. *Infections* : *Polyarthrite rhumatoïde* : Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total). Les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement). Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements par 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements par 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements par 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. *Rectocolite hémorragique* : Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 21,1 % (196 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3, de 52 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 38,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements par 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés. *Rectocolite hémorragique* : Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie. *Infections graves chez les personnes âgées* : Sur les 4 271 patients inclus dans les études I à VI sur la PR, un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années versus 2,4 pour 100 patient-années, respectivement). Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées. **Réaction virale** : Les patients traités avec tofacitinib joints ou co-réens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm³ ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona. **Analyses biologiques** : *Lymphocytes* : Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 1,9 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm³ ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm³ chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm³ ont été associés à une incidence accrue d'infections graves. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAL observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. *Neutrophiles* : Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm³ ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm³ n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques contrôlées. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Tests des enzymes hépatiques** : Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques. Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–IV), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude I), des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez < 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez < 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des tests des enzymes hépatiques observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Lipides** : Des élévations des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 à 5 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des essais cliniques contrôlés en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite. Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous : Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 17 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales. Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib. Dans un essai clinique contrôlé sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines. Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **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 l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (website: www.afmips.be; e-mail: adversedrugactions@afgg.afmips.be). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pfizer Europe MA EEG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/17/1178/010, 011, 012, 013. **DÉLIVRANCE** : Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 11/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

NOUVEAU

**1X / JOUR
EN PR***



À LIBÉRATION PROLONGÉE



* PR = polyarthrite rhumatoïde

210207 - February 2021

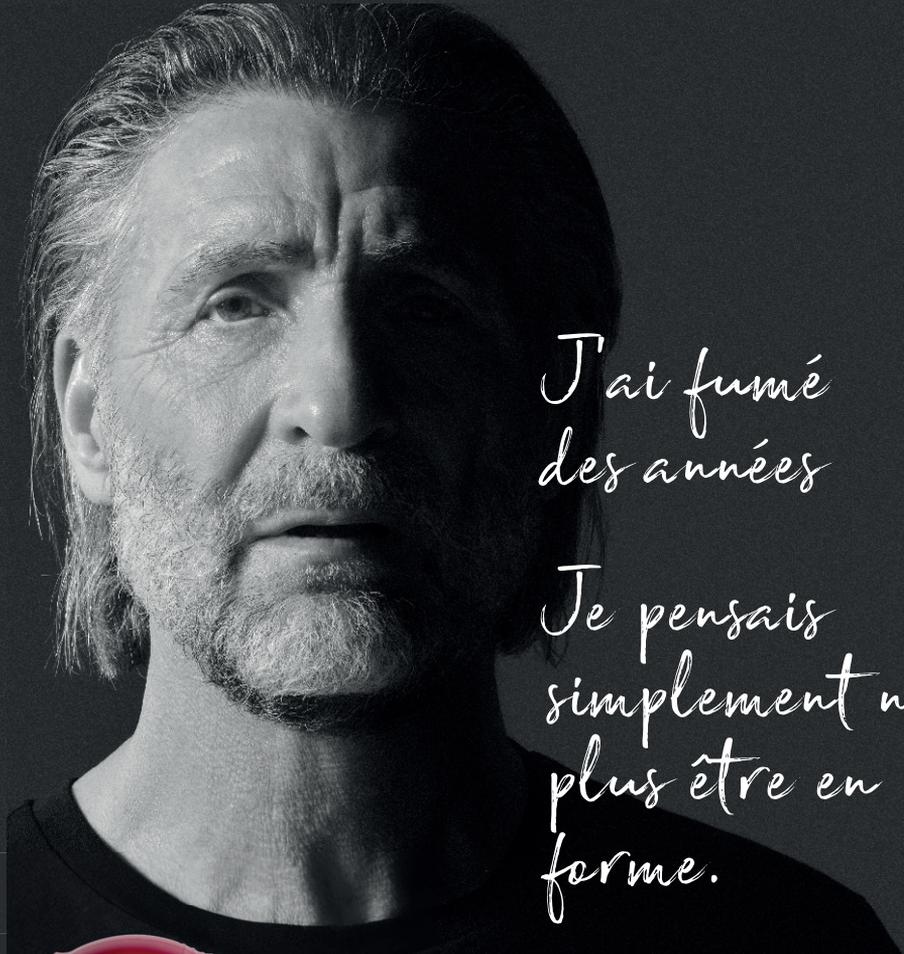


ONCE-DAILY
XELJANZ[®] XR 
[tofacitinib citrate]
extended release • 11 mg tablets

RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ 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 ANORO ELLIPTA** 55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/14/098/002. Classe pharmacothérapeutique : médicaments des pathologies respiratoires obstructives, adrénergiques associés à des anticholinergiques incluant les associations triples avec corticoïdes, code ATC : R03AD03. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 65 microgrammes de bromure d'umeclidinium, équivalent à 55 microgrammes d'umeclidinium et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifélate). Celle-ci correspond à une dose contenue dans chaque récipient unidose de 74,2 microgrammes de bromure d'umeclidinium, équivalent à 62,5 microgrammes d'umeclidinium et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifélate). Excipient à effet notoire Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** ANORO ELLIPTA est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Adultes La dose recommandée est une inhalation d'ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes une fois par jour. ANORO ELLIPTA doit être administré tous les jours à la même heure afin de maintenir la bronchodilatation. La dose maximale est une inhalation d'ANORO ELLIPTA 55/22 microgrammes une fois par jour. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'utilisation d'ANORO ELLIPTA n'a pas été étudiée chez les patients présentant une atteinte hépatique sévère et doit donc être utilisée avec prudence chez ces patients. **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée d'ANORO ELLIPTA dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 16 ans) dans l'indication BPCO. Mode d'administration ANORO ELLIPTA est destiné à une utilisation par inhalation exclusivement. Les instructions étape par étape de l'inhalateur 30 doses (quantité pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur 7 doses (quantité pour 7 jours). L'inhalateur ELLIPTA contient des doses préparées en récipient unidose et est prêt à l'emploi. L'inhalateur est conditionné dans une barquette contenant un sachet dessiccant pour réduire l'humidité. Le sachet dessiccant doit être jeté, il ne doit être ni ouvert, ni avalé, ni inhalé. Le patient devra être informé qu'il ne doit ouvrir la barquette pour en sortir l'inhalateur que lorsqu'il est prêt à débiter son traitement. Lorsque l'inhalateur est sorti pour la première fois de la barquette scellée, il est en position « fermé ». La date à partir de laquelle l'inhalateur ne doit plus être utilisé doit être inscrite sur l'étiquette de l'inhalateur dans l'espace prévu à cet effet. Cette date est déterminée à compter de 6 semaines après l'ouverture de la barquette. Après cette date, l'inhalateur ne doit plus être utilisé. La barquette peut être jetée dès sa première ouverture. Si le couvercle du dispositif est ouvert puis refermé sans inhaler le médicament, la dose sera perdue. La dose perdue sera maintenue à l'intérieur de l'inhalateur, mais ne sera plus disponible pour l'inhalation. Le surdosage accidentel, ou la prise d'une dose double, en une seule inhalation n'est pas possible avec ce médicament. **Instructions pour l'utilisation : Préparer une dose** Le couvercle ne sera ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. L'inhalateur ne doit pas être secoué. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est maintenant prêt à être inhalé et le compteur de dose affiche une dose en moins pour le confirmer. Si l'inhalateur ne commence pas le décompte des doses dès le « clic », il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. **Comment prendre le médicament** Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et expirer autant que possible. Ne pas expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. La grille d'aération ne doit pas être bloquée avec les doigts. Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne pas ressentir ni le produit ni son goût même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un chiffon sec avant de fermer le couvercle. **Fermer l'inhalateur** Faire glisser le couvercle vers le haut jusqu'à ce qu'il couvre l'embout buccal. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI** Asthme L'umeclidinium/vilanterol ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié chez ces patients. Bronchospasme paradoxal L'administration de l'association umeclidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal pouvant engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par l'association umeclidinium/vilanterol doit être immédiatement interrompu, et remplacé par un autre traitement si nécessaire. Ne pas utiliser pour traiter un épisode aigu L'umeclidinium/vilanterol n'est pas destiné à traiter un épisode aigu de bronchospasme. Aggravation de la maladie Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes indique une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO pendant le traitement par umeclidinium/vilanterol, l'état clinique du patient et son traitement de la BPCO devront être réévalués. Effets cardiovasculaires Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés avec les antagonistes des récepteurs muscariniques et les sympathomimétiques, dont l'association umeclidinium/vilanterol. Les patients présentant une pathologie cardiovasculaire non décrite et cliniquement pertinente ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, l'umeclidinium/vilanterol doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une pathologie cardiovasculaire sévère. Activité anti-muscarinique Du fait de son activité anti-muscarinique, l'association umeclidinium/vilanterol doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une rétention urinaire ou un glaucome à angle fermé. Hypokaliémie La prise d'agonistes des récepteurs

bêta-adrénergiques peut entraîner une hypokaliémie significative chez certains patients, et donc potentiellement, des effets indésirables cardiovasculaires. Dans la majorité des cas, la diminution de la kaliémie est transitoire et ne nécessite pas de supplémentation. Dans les essais cliniques avec l'association umeclidinium/vilanterol, aucun effet cliniquement significatif lié à l'hypokaliémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. L'umeclidinium/vilanterol doit être utilisé avec précaution lorsqu'il est administré avec d'autres médicaments pouvant également entraîner une hypokaliémie. Hyperglycémie La prise d'agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques peut entraîner une hyperglycémie transitoire chez certains patients. Dans les essais cliniques conduits avec l'association umeclidinium/vilanterol, aucun effet cliniquement significatif sur la glycémie n'a été observé aux doses usuelles recommandées. Chez les patients diabétiques, la glycémie doit être étroitement surveillée lors de l'initiation du traitement par l'association umeclidinium/vilanterol. Pathologies associées L'association umeclidinium/vilanterol doit être utilisée avec précaution chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs ou de l'hypotension, et chez les patients présentant une réactivité exagérée aux agonistes des récepteurs bêta-adrénergiques. Excipients Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** Résumé du profil de tolérance L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec l'association umeclidinium/vilanterol a été la rhinopharyngite (9%). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance d'ANORO ELLIPTA est basé sur l'expérience acquise avec l'association umeclidinium/vilanterol et ses composants individuels, à partir du programme de développement clinique ayant inclus 6855 patients atteints de BPCO et de la notification spontanée des effets indésirables. Au cours du programme de développement clinique, 2354 patients ont reçu l'association umeclidinium/vilanterol une fois par jour dans les essais cliniques de phase III sur 24 semaines et plus, dont 1296 patients ayant reçu la dose recommandée de 55/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines, 832 patients ayant reçu une dose plus élevée de 113/22 microgrammes dans les études sur 24 semaines et 226 patients ayant reçu 113/22 microgrammes dans l'étude de 12 mois. Les fréquences associées aux effets indésirables identifiés dans le tableau ci-dessous tiennent compte des taux d'incidence bruts observés dans le cadre de cinq études cliniques sur 24 semaines et dans l'étude de tolérance de 12 mois. La fréquence des effets indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquente (≥ 1/10) ; fréquente (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquente (≥ 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). **Classe de systèmes d'organes**: Infections et infections: **Effet indésirable**: Infection urinaire: fréquent, Sinusite: fréquent, Rhinopharyngite: fréquent, Pharyngite: fréquent, Infection des voies respiratoires supérieures: fréquent • **Classe de systèmes d'organes**: Affections du système immunitaire: **Effet indésirable**: Réactions d'hypersensibilité incluant : Eruption cutanée; peu fréquent, Anaphylaxie, angioedème et urticaire: rare • **Classe de systèmes d'organes**: Affections du système nerveux: Céphalée: fréquent, Tremblements: peu fréquent, Dysgueusie: peu fréquent, Vertiges: indéterminé • **Classe de systèmes d'organes**: Affections oculaires: **Effet indésirable**: Vision trouble: rare, Glaucome: rare, Augmentation de la pression intraoculaire: rare • **Classe de systèmes d'organes**: Affections cardiaques: Fibrillation auriculaire: peu fréquent, Tachycardie supraventriculaire: peu fréquent, Rythme idioventriculaire accéléré: peu fréquent, Tachycardie: peu fréquent, Extrasystoles supraventriculaires: peu fréquent, Palpitations: peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes**: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: **Effet indésirable**: Toux: fréquent, Douleur oro-pharyngée: fréquent, Dysphonie: peu fréquent, Bronchospasme paradoxal: rare • **Classe de systèmes d'organes**: Affections gastro-intestinales: Constipation: fréquent, Bouche sèche: fréquent • **Classe de systèmes d'organes**: Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Rash: peu fréquent • **Classe de systèmes d'organes**: Affections du rein et des voies urinaires: **Effet indésirable**: Rétention urinaire: rare, Dysurie: rare, Obstacle sous-vésical: rare Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance Boîte Postale 97-B-1000 Bruxelles Madsu Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDELŒUR LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpn@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2478 5616 E-mail : pharmacovigilance@ms.ecl.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE LAutorisation de MISE SUR le MARCHÉ** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande DATE D'APPROBATION DU TEXTE 09/2019 (v13) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

	Anoro ELLIPTA	Prix public (TVA incluse)
55/22 mcg 30 doses		47,16 €
55/22 mcg 3 x 30 doses		123,67 €



J'ai fumé des années

Je pensais simplement ne plus être en forme.



Pour vos patients BPCO symptomatiques, ANORO ELLIPTA offre une amélioration de la fonction pulmonaire vs Spiriva¹

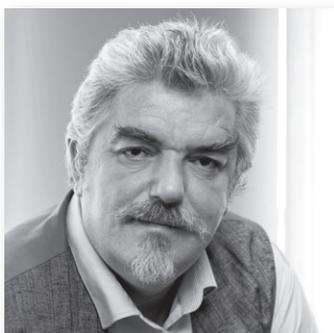
Anoro Ellipta est indiqué en traitement bronchodilatateur continu pour soulager les symptômes chez les patients adultes présentant une BPCO.² L'effet indésirable le plus fréquemment signalé avec Anoro Ellipta a été la rhinopharyngite (9%).²

start strong

Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDELŒUR LES NANCY CEDEX Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 E-mail : crpn@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg Tél. : (+352) 2478 5592 Fax : (+352) 2478 5616 E-mail : pharmacovigilance@ms.ecl.lu Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE LAutorisation de MISE SUR le MARCHÉ** GlaxoSmithKline (Ireland) Limited, 12 Riverwalk, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande DATE D'APPROBATION DU TEXTE 09/2019 (v13) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale.

Références : 1. Maleki-Yazdi et al. Adv Ther 2016;33:2188-2199. 2. SmPC Anoro Ellipta. Abréviations : LAMA: anticholinergiques de longue durée d'action - LABA: β2-mimétiques de longue durée d'action - BPCO: bronchopneumonie chronique obstructive - BIM: Bénéficiaire intervention majeure.

Little Boy, Fat Man et les leçons du vaccin



Il y a un peu plus d'un an, nous étions confrontés au défaut de prévoyance que constituait pour l'Occident l'abandon de sa souveraineté pharmaceutique suite à la mondialisation et à la délocalisation de la production vers des pays à main d'oeuvre bradée. La saga des masques - dont le Luxembourg se tirait mieux que ses voisins - nous montrait les limites du tout au «made in China». Et l'actualité récente de *l'Ever Given* nous montre encore combien l'immobilisation d'un seul porte-conteneurs géant peut paralyser des pans entiers de l'industrie.

Le printemps 2020, c'est aussi le moment où l'administration Trump lança aux Etats-Unis le plus grand défi de l'histoire récente: développer et mettre sur le marché à une vitesse accélérée un vaccin contre le SARS-CoV-2. Pour ce faire, le gouvernement américain met en place début avril 2020 un partenariat public-privé pour accélérer le développement, la fabrication et la distribution de vaccins, traitements et diagnostics contre la COVID-19. Donald Trump sollicite pour prendre la tête de ce projet le chercheur Moncef Mohamed Slaoui, qui fut président de la recherche et du développement de GlaxoSmithKline, et est alors administrateur de Moderna, qui disposait de la technologie ARN messenger.

Nom de code de cette opération lancée après une table ronde avec des dirigeants de l'industrie à la Maison-Blanche: Opération *Warp Speed*. Budget alloué: plus de dix milliards de dollars. De nationalités marocaine, belge et américaine (sic!), Moncef Slaoui bénéficiera pour cette guerre contre le temps du support de l'armée américaine, sous la direction du Général Perna. Grâce à ce soutien logistique, tout se fit en un délai record: la construction des usines, l'acheminement des installations d'Allemagne ou du Japon, le recrutement et le transport par avions militaires des ingénieurs étrangers, la formation des équipes locales américaines... Un défi à l'image du Projet Manhattan, mené quatre-vingts ans plus tôt par les Etats-Unis, avec la participation du Royaume-Uni et du Canada, qui aboutira en 1945 au largage de *Little Boy* et *Fat Man* sur Hiroshima et Nagasaki.

Trois mois après Hiroshima et Nagasaki, Albert Einstein appelait, dans une article publié en Une de *France-Soir*, à «confier le secret (de la bombe) à un gouvernement du monde». Dans un entretien récent à *Paris Match*, Moncef Slaoui - qui ne portait pourtant pas davantage le Président américain dans son coeur qu'Einstein n'idolâtrait l'arme nucléaire, déclarait que «Dans la course aux vaccins, Trump a été visionnaire.»

...

...

Cette Opération *Warp Speed*, c'est ce qui permet à Jo Biden, en ce début avril 2021, d'annoncer que 32% de la population américaine a reçu au moins une dose de vaccin COVID-19. C'est certes loin derrière Israël (61%) ou le Royaume-Uni (46%), mais c'est surtout très loin devant l'Europe, qui se traîne autour de 13%. A noter, pour les amateurs de chiffres et pour briller durant les repas en famille, que le champion toutes catégories n'est pas Israël mais bien le territoire britannique de Gibraltar, avec, tel un pied-de-nez brexilien, 95% de population vaccinée. Deux autres territoires devançant aussi Israël, à savoir les Seychelles, membre du Commonwealth, et le territoire britannique d'outre-mer des Falkland, alias Malouines. Sa Gracieuse Majesté appréciera.

C'est là que l'on peut en tout cas s'interroger sur la stratégie centralisée européenne. En effet, tandis que l'Union Européenne progresse à son train de sénateur, avec en parfaits représentants de ce peloton les pays du Benelux, la France ou l'Allemagne, la trublionne Hongrie de Viktor Orban, premier membre de l'Union à avoir approuvé et commandé deux millions de doses du vaccin russe Spoutnik V, affiche un taux de vaccination de 25%. La Serbie, toujours hors Union Européenne et dont on parle dès lors moins, est dans sa roue avec 22%, et fut quant à elle pionnière pour administrer le vaccin chinois de Sinopharm et envisager la production du Spoutnik V sur son territoire.

Enfin, pendant ce temps, la Grande-Bretagne a convenu avec GSK que des millions de doses du vaccin Novavax seraient finalisées sur son territoire sur le site de Barnard Castle. La mise en flacons et l'emballage de ce vaccin à produire en Angleterre étaient initialement prévus en Europe, mais la stratégie d'investissement dans le «fill and finish», évidemment plus simple sur le plan logistique, offre l'incommensurable avantage d'éviter la «rétention» de 60 millions de doses sur le continent.

L'accès à la santé est pour une nation un enjeu aussi crucial que le contrôle de son armement, concluais-je en mars 2020. Une année plus tard, et un an après Donald Trump, Boris Johnson en fait une brillante démonstration.

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

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

Fiasp® 100 units/mL, FlexTouch® solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL**, Penfill® solution for injection in cartridge. **Fiasp® 100 units/mL**, solution for injection in vial. **Composition:** 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). **FlexTouch:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Penfill:** One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Flex vial:** One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form:** Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch) or in cartridge (Penfill) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications:** Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children aged 1 year and above. **Posology and method of administration:** **Posology:** Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults, adolescents and children may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 International unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. The early onset of action must be considered when prescribing Fiasp. **Warnings:** Patients with type 1 diabetes mellitus: The recommended starting dose in insulin naive patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naive patients with type 1 diabetes. **Patients with type 2 diabetes mellitus:** Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations: Elderly patients (> 65 years old):** The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients > 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. **Paediatric population:** Fiasp can be used in adolescents and children from the age of 1 year. There is no clinical experience with the use of Fiasp in children below the age of 2 year. Fiasp is recommended to be administered prior to the meal (0-2 minutes), with the flexibility to administer up to 20 minutes after starting the meal in situations, when there is uncertainty about the meal intake. **Transfer from other insulin medicinal products:** Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under strict medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. **Method of administration:** **Subcutaneous injection:** Fiasp is recommended to be administered subcutaneously by injection in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should always be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy and cutaneous amyloidosis. **Administration with a pre-filled pen (FlexTouch):** The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1-80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart® cartridge should be used. **Administration with a reusable insulin pen:** The cartridge (Penfill) is designed to be used with Novo Nordisk reusable insulin pens and NovoFine Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles for subcutaneous injection only. If administration by syringe or intravenous injection is necessary, a vial should be used. If administration by infusion pump is necessary, a vial or a PumpCart cartridge should be used. **Administration with a syringe:** The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). **CONTINUOUS SUBCUTANEOUS INSULIN INFUSION (CSII):** Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin in-

fusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. **Warnings:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications:** hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** **Summary of safety profile:** The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. **List of adverse reactions:** Adverse reactions listed below are based on data from 6 completed therapeutic confirmatory trials in adults. **Very common:** hypoglycaemia. **Common:** allergic skin manifestations, injection/infusion site reactions. **Uncommon:** hypersensitivity, lipodystrophy. **Not known:** anaphylactic reactions, cutaneous amyloidosis (from postmarketing sources). **Description of selected adverse reactions:** **Allergic reactions:** Allergic skin manifestations reported with Fiasp (1.8% vs. 1.5% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.3% for comparator). **Hypoglycaemia:** Hypoglycaemia may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. The symptoms of hypoglycaemia usually occur suddenly. They may include cold sweats, cool pale skin, fatigue, nervousness or tremor, anxiousness, unusual tiredness or weakness, confusion, difficulty in concentration, drowsiness, excessive hunger, vision changes, headache, nausea and palpitation. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) and cutaneous amyloidosis may occur at the injection site and delay local insulin absorption. Lipodystrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.5% vs. 0.2% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the given injection area may help to reduce or prevent these reactions. **Injection/infusion site reactions:** Injection site reactions (including rash, redness, inflammation, pain and bruising) were reported in patients treated with Fiasp (1.3% vs. 1.0% in comparator). In patients using CSII (N=261): Infusion site reactions (including redness, inflammation, irritation, pain, bruising and itching) were reported in patients treated with Fiasp (10.0% vs. 8.3% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment. **Paediatric population:** Safety and efficacy have been investigated in a therapeutic confirmatory trial in children with type 1 diabetes aged 2 to less than 18 years. In the trial, 519 patients were treated with Fiasp. Overall the frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the adult population. Lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipatrophy) at the injection site was reported more often in this study with paediatric patients compared to studies in adults (see above). In the paediatric population lipodystrophy was reported with a frequency of 2.1% for Fiasp vs. 1.6% for NovoRapid. **Other special populations:** Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagb-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

		Public Price	Patient price (Af)
FlexTouch®	10 x 3 ml	€ 77,69	€ 0
Penfill®	5 x 3 ml	€ 39,06	€ 0
Vial	1 x 10 ml	€ 25,21	€ 0
PumpCart®	5 x 1.6 ml	€ 23,93	€ 0

The Fiasp® family is growing again

NEW
PumpCart® now available



From the first bite™



Compatible with the Accu-Chek® Insight insulin pump and mylife™ YpsoPump®

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®1,2



* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).¹

1. SmPC Fiasp®, Sep-2020.

2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551-559.

Accu-Chek® Insight is a registered trademark of Roche. mylife™ YpsoPump® is a registered trademark of Ypsomed Group.

Fiasp®
fast-acting insulin aspart

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0-6.0	71-108	No adjustment
>6.0	>108	+1

verity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (> 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagb-afmps.be. **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **Way of delivery:** medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/010 (5 Penfill), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text:** 09/2020.

Fiasp®, FlexTouch®, Penfill®, PumpCart®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

Sommaire

12



COVID-19

Vaccination et risque de ré-infection: bas les masques?

14



CHL

Dr Gil Wirtz
Suivi pneumologique post-pneumonie chez les patients post-COVID-19

18



CONGRESS

24th Belgian Congress on Rheumatology

27



REGULATORY

Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

34



FOCUS

Dr Marco Hirsch
Maladie de Horton: du nouveau pour une urgence médicale

39



HRS

Cellule de Recherche Clinique: les Hôpitaux Robert Schuman misent sur l'avenir

Sommaire

44



RECHERCHE

COVID-19 et Obésité:
éléments à prendre en
considération

48



PSYCHO

Quel(s) lien(s) entre santé,
traumatisme et modèles
d'attachement chez l'enfant ?

52



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ...

Les sulfonamidés
au Luxembourg

56



SORTIES

Les Ateliers de Caroline,
le Parc Merveilleux et
The Avenir

57



CONCOURS

La préparation mentale
de David Sensiquet
Destin d'un homme
remarquable
de Marc Petitjean

58

CARTOON



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



Retrouvez sur www.mediquality.lu
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Reagila 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg, gélules **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient du chlorhydrate de cariprazine équivalant à 1,5 mg - 3 mg - 4,5 mg - 6 mg de cariprazine **FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Reagila est indiqué dans le traitement de la schizophrénie chez les adultes **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** **Posologie**: La dose initiale recommandée de cariprazine est de 1,5 mg une fois par jour. Par la suite, la dose peut être augmentée progressivement, par paliers de 1,5 mg, jusqu'à une dose maximale de 6 mg/jour, si besoin. La dose efficace la plus basse doit être maintenue, selon l'avis clinique du médecin traitant. En raison de la longue demi-vie de la cariprazine et de ses métabolites actifs, les modifications posologiques ne seront pas clairement visibles dans les dosages plasmatiques pendant plusieurs semaines. Il convient de surveiller l'apparition d'effets indésirables chez le patient, ainsi que la réponse au traitement, pendant plusieurs semaines après le début du traitement par cariprazine et après une modification de la posologie. **Reais d'un autre antipsychotique par la cariprazine**: Lors du relais d'un autre antipsychotique par la cariprazine, un ajustement croisé progressif de la posologie doit être envisagé, avec un arrêt progressif du traitement antérieur pendant l'instauration du traitement par cariprazine. **Reais de cariprazine par un autre antipsychotique**: Lors du relais de cariprazine par un autre antipsychotique, aucun ajustement croisé progressif de la posologie n'est nécessaire, le nouvel antipsychotique devant être instauré à sa dose la plus faible tandis que le traitement par cariprazine est arrêté. Il convient de tenir compte du fait que la concentration plasmatique de la cariprazine et de ses métabolites actifs diminuera de 50 % en une semaine environ. **Population spéciale. Insuffisance rénale**: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine [Clcr] ≥ 30 ml/min et < 89 ml/min). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique**: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (score de Child-Pugh compris entre 5 et 9). La sécurité et l'efficacité de la cariprazine n'ont pas été évaluées chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (score de Child-Pugh compris entre 10 et 15). L'utilisation de la cariprazine n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Personnes âgées**: Les données disponibles chez les personnes âgées de ≥ 65 ans traitées par cariprazine ne sont pas suffisantes pour déterminer si celles-ci répondent différemment des patients plus jeunes. Le choix de la dose pour un patient âgé doit se faire avec prudence. **Population pédiatrique**: La sécurité et l'efficacité de la cariprazine 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**: Reagila est à prendre par voie orale, une fois par jour, à la même heure de la journée, avec ou sans nourriture

CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Administration concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A4 **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité**: Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec la cariprazine dans la fourchette de doses (1,5 à 6 mg) étaient une akathisie (19 %) et un syndrome parkinsonien (17,5 %). La plupart des événements étaient d'intensité légère à modérée. **Liste des effets indésirables**: Les effets indésirables sont issus de données regroupées provenant d'études portant sur la cariprazine dans le cadre de la schizophrénie et sont présentés par Système Organe Classe et par terme préférentiel. Les effets indésirables sont classés par fréquence, en commençant par les plus fréquents, à l'aide de la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de gravité décroissant. **Effets indésirables survenus chez des patients atteints de schizophrénie. Affections hématologiques et du système lymphatique**: Peu fréquent: Anémie, Eosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire**: Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes**: Peu fréquent: TSH (thyroestimuline) sanguine diminuée. Rare: Hypothyroïdie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition**: Fréquent: Prise de poids, Perte de l'appétit, Augmentation de l'appétit, Dyslipidémie. Peu fréquent: Natriémie anormale, Élévation de la glycémie, Diabète. **Affections psychiatriques**: Fréquent: Troubles du sommeil¹, Anxiété. Peu fréquent: Comportement suicidaire, Délire, Dépression, Baisse de la libido, Augmentation de la libido, Dysfonction érectile. **Affec-**

REAGILA® GELUL. 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x21

€ 70.31

REAGILA® GELUL. 3 mg, 4.5 mg, 6 mg • 1x98

€ 293.23

tions du système nerveux: Très fréquent: Akathisie², Parkinsonisme³. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie⁴, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux⁵. Peu fréquent: Léthargie, Dysstésie, Dyskinésie⁶, Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires**: Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe**: Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques**: Fréquent: Tachyarythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradycardie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires**: Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales**: Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastro-œsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires**: Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires**: Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales**: Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. **Troubles du sommeil**: insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. ²Akathisie: akathisie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidaux, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. ³Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. ⁴Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux: trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabella anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. ⁵Dyskinésie: choroathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogyre, protrusion de la langue. **Déclaration des effets indésirables suspectés**: La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance; Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél.: (+352) 2478 5592; Fax: (+352) 2479 3615. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html

NOUVEAU AU LUXEMBOURG

REMBOURSÉ À 80%



REAGILA®

CARIPRAZINE

REAGILA® offre pour les patients adultes souffrant de schizophrénie.⁶:

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.¹⁻⁴
- Une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la risperidone.⁵
- Un bon profil de sécurité⁶



21 gélules : disponible en 1.5 mg, 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

98 gélules : disponible en 3 mg, 4.5 mg et 6 mg.

CHÉ Gedeon Richter Plc., Gyömrői út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1209/001-040 **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 06/2018

Références : 1. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73 2. Earley W et al. Schizophr Res. 2018 Feb;204:282-288 3. Durgam S et al. Schizophr Res. 2014;152:450-457 4. Durgam S et al. J Clin Psychiatry. 2015;76:e1574-e1582 5. Nemeth G et al. Lancet 2017; 389:1103-13 6. RCP Reagila®, dernière version

E.R.: Recordati SRL - Av. du Bourgmestre Etienne Demunter 5 - 1090 Jette - 2021/026/RecBE- janvier - Date d'approbation du matériel: 01/2021

 **RECORDATI**

Vaccination et risque de ré-infection: bas les masques?

Telle était la question posée par le Dr Claude Biéva, commentant pour le Dossier COVID-19 de Mediquality Benelux une étude réalisée par 2 universités californiennes, qui a inclus plus de 35.000 soignants vaccinés avec les vaccins Pfizer ou Moderna entre décembre 2020 et février 2021, une période de haute circulation du virus dans cet état de la côte Ouest. L'étude conclut à un risque rare mais pas nul, comme on pouvait s'y attendre en connaissant les taux d'efficacité des deux vaccins utilisés. Le message est que les mesures de protection contre le SARS-CoV-2, telles que le port du masque et la distanciation sociale doivent être maintenues après vaccination... au grand dam d'une population qu'il faudra convaincre.



L'opinion qui prévaut aujourd'hui dans la population générale est que la vaccination contre le SARS-CoV-2 est synonyme de la levée de toutes les mesures restrictives telles que le port du masque, la distanciation sociale, le confinement, etc. L'avis des virologues est différent dans le sens où aujourd'hui, on n'est pas encore fixé sur le taux de réinfection possible après vaccination et aussi sur la probabilité qu'une personne vaccinée joue le rôle de transporteur du virus en restant asymptomatique mais contagieuse pour son entourage.

La réponse à la première question nous vient de cette étude américaine⁽¹⁾ robuste par les quelque 35.000 acteurs de la santé recrutés dans 2 universités californiennes (*University of California, San Diego (UCSD)/University of California, Los Angeles (UCLA)*), vaccinés (36.659 premières doses et 28.184 secondes doses) avec les vaccins Pfizer ou Moderna entre le 16 décembre 2020 et le 9 février 2021. Les 2 universités ont mis en place un système de tests à la recherche du SARS-CoV-2 chez tous les soignants asymptomatiques, obligatoires 1x/semaine à partir du 2 décembre pour UCSD et facultatif pour UCLA à partir du 16 décembre.

Un risque absolu d'environ 1% après vaccination

Au total, 379 soignants ont été testés positifs par RT-PCR un jour au moins après la première dose de vaccin dont près des trois quarts (71%) dans les deux premières semaines après la première dose. Sur les 28.184 soignants

ayant reçu les deux doses, 37 ont été testés positifs dont 22 entre 1 et 7 jours après la seconde dose. Seulement 8 soignants ont été testés positifs entre 8 et 14 jours après la deuxième dose et 7 au-delà de 15 jours après la deuxième dose. En date du 9 février, 5.455 soignants à l'UCSD et 9.535 à UCLA avaient reçu la seconde dose de

Table 1. New SARS-CoV-2 Infections among Vaccinated Health Care Workers from December 16, 2020, through February 9, 2021.

Days after Vaccination	Vaccinated Persons		
	With New Infection (N=379) number	Tested (N=14,604)* number	Eligible for Testing (N=36,659)† number (percent)
Dose 1			
Days 1–7	145	5794	35,673 (97.3)
Days 8–14	125	7844	34,404 (93.8)
Days 15–21	57	7958	32,667 (89.1)
Day 22 or later, before dose 2	15	4286	32,327 (88.2)
Dose 2			
Days 1–7	22	5546	23,100 (63.0)
Days 8–14	8	4909	16,082 (43.9)
Day 15 or later	7	4167	14,990 (40.9)

* Shown are the numbers of unique health care workers who underwent testing (not the number of individual tests).

† Shown are the numbers and percentages of persons among 36,659 vaccinated health care workers who were eligible to undergo testing each week as of February 9, 2021.

Matière à débat

Comme on peut s'y attendre, l'article suscite pas mal de commentaires. Où l'on voit qu'en la matière la communauté médicale est aussi partagée que la population, entre renfermistes et rassuristes, pour reprendre la terminologie française.

Et pour cause: 5 jours ou plus après la 2^{ème} dose 7 personnes sur 4167 testées avec un test PCR positif, cela signifie 0,16798656% ! De quoi rappeler que ces études ont une utilité toute relative. On sait en effet qu'il existe un risque résiduel avec de nombreux vaccins, et même avec les vaccins pédiatriques classiques. Ainsi, soulignent bon nombre des confrères, on sait que si un groupe représentatif de personnes vaccinées est exposé à l'agent pathogène après la vaccination, au moins 1 à 5% d'entre

elles contracteront encore la maladie. Il n'y a donc pas d'option zéro, et l'on peut se demander si la science contemporaine ne s'étoufferait pas dans des messages méta-physiques de pseudo-espoir.

Utopie et incohérence

Nous laisserons dès lors le mot de la fin au Professeur Elie Cogan (ULB): «Les conclusions sont aberrantes et contraires aux données. Lorsque l'on est considéré comme totalement vacciné, c'est-à-dire 15 jours après la 2^e dose, le risque est de 7/4167, donc négligeable, en particulier pour des personnes très exposées dans des situations de haute prévalence. Vouloir un risque zéro est une utopie et incohérent au plan santé publique. Les conclusions sont au contraire que la vaccination protège encore plus efficacement que dans les phases 3 et protège dès lors aussi contre la transmission. C'est cela le vrai message !»

Dr E.M.

puis deux ou plus de deux semaines, ce qui correspond à un taux de positivité de 0,05%. Dans cette cohorte, le risque absolu d'un test PCR positif pour le SARS-CoV-2 après vaccination est de 1,19% chez les soignants de UCSD et 0,97% chez les soignants de UCLA. Ces taux sont plus élevés que ceux rapportés dans les essais cliniques de phase III sur les vaccins mRNA1273 (Moderna) et BNT162b2 (Pfizer).

Pour mémoire, les données montraient une efficacité estimée à 94,1% pour la prévention des symptômes de l'infection à SARS-CoV-2, 14 jours après la deuxième dose pour le vaccin Moderna et 95%, 7 jours après la deuxième dose pour le vaccin Pfizer.

Pourquoi un risque plus élevé?

Plusieurs raisons sont avancées pour expliquer ce risque plus élevé:

- 1/ les deux universités ont mis en place un dépistage très intensif chez les sujets symptomatiques et asymptomatiques - à force de chercher, on trouve -,
- 2/ l'étude a été réalisée dans une période d'incidence élevée en Californie,



3/ les sujets inclus dans les essais cliniques ont des caractéristiques démographiques différentes de celles des soignants inclus dans cette étude en vie réelle.

Ces soignants sont en fait plus jeunes et ont par leur activité, un risque global plus élevé d'exposition au SARS-CoV-2 que les sujets inclus dans les essais cliniques de phase III. De plus, les études cliniques d'efficacité des vaccins se sont terminées bien avant une montée de l'incidence de l'infection en Californie. On note aussi que les sujets asymptomatiques ont été testés une seule fois dans les essais de phase III avec le vaccin Moderna, avant que la seconde dose ne soit administrée, et aucun test n'a été pratiqué dans les études sur le vaccin Pfizer.

Pas d'abandon des mesures de protection

L'auteur conclut que la rareté des tests positifs 14 jours après l'administration de la seconde dose est encourageante et suggère que l'efficacité de ces vaccins décrite dans les essais cliniques de phase III est bien transposée en vie réelle, du moins une vie réelle qui comporte plus de risque que celle du sujet lambda non soignant. Néanmoins, pour l'auteur, cela ne signifie pas pour autant que toutes les mesures de protection doivent être abandonnées, même dans des environnements où le taux de vaccination est important, et ce jusqu'à ce qu'une immunité collective significative soit atteinte. C'est à ce moment seulement qu'on pourra (peut-être) mettre bas les masques... ■

Dr Claude Biéva -
pour Mediquality Benelux

Référence: 1. Keehner J, et al. NEJM 2021 March 23. DOI: 10.1056/NEJM2101927

Retrouvez chaque semaine les publications internationales les plus récentes sur le SARS-CoV-2 dans le dossier Covid-19 de Mediquality.

mediquality
from Medscape



Suivi pneumologique post-pneumonie chez les patients post-COVID-19

Une prise en charge spécifique et globale des patients post-COVID-19 qui ont connu un long séjour en réanimation ou dans les unités Covid, et qui présentent des séquelles (notamment respiratoires), est essentielle. La conférence «Prise en charge des patients post-COVID-19» qui s'est tenue le 3 mars dernier en présentiel et en ligne, a été organisée par le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), en collaboration avec la Société des Sciences médicales du Grand-Duché de Luxembourg. Revenons sur l'exposé du Dr Gil Wirtz, pneumologue au CHL.

Céline Buldgen

L'atteinte respiratoire est fréquemment au premier plan chez les patients hospitalisés pour infection COVID-19. Les principaux signes cliniques de l'infection aiguë sont la dyspnée, la toux, la fièvre, l'asthénie, l'anosmie, les myalgies ainsi que chez les personnes âgées des troubles digestifs et neurologiques de type confusion. L'atteinte respiratoire peut aller de la simple toux sèche jusqu'à l'insuffisance respiratoire aiguë avec des condensations pulmonaires bilatérales, justifiant parfois une prise en charge prolongée en réanimation et mettant en danger

le pronostic vital surtout chez les patients avec des comorbidités associées. Malgré un recul de plus d'un an aujourd'hui, les conséquences sur le très long terme des atteintes respiratoires sévères liées à la COVID-19 restent encore méconnues. Le Dr Gil Wirtz, médecin chef du service de pneumologie du CHL, s'est exprimé à ce sujet: «Il est important de préparer le terrain. Nous devons nous attendre à la persistance de séquelles chez certains patients, comme nous l'a déjà montré l'expérience antérieure des infections SARS-COV et MERS-COV.»

Prise en charge 3 mois post-COVID-19

Il faut garder à l'esprit qu'entre 20 à 50% des patients gardent une toux, une dyspnée d'effort, des douleurs thoraciques mal systématisées pendant 2-6 semaines post-infection aiguë. La réalisation d'un bilan de «réévaluation post-COVID-19» avant 3 mois n'est pas indiquée sauf en cas de plaintes cliniques majeures persistantes ou évolutives faisant suspecter une complication méconnue ou un diagnostic différentiel. La vigilance s'impose, malgré tout, comme l'affirme le Dr Wirtz car il ne faut pas méconnaître une complication tardive: «Si un patient vient vous voir pour une dyspnée et une toux persistantes dans les 3 mois post-COVID-19, il faut toujours garder à l'esprit le risque de complications thromboemboliques tardives ainsi que le risque de surinfections bactériennes surtout chez les personnes âgées.»

Lors de la prise en charge de patients présentant une dyspnée persistante sur le moyen et long terme dans les suites d'une infection COVID-19, il faut toujours rechercher et prendre en charge:

- Les comorbidités révélées ou décompensées en période post-COVID-19, comme par exemple: le syndrome obésité/hypoventilation, l'insuffisance cardiaque, l'anémie, la BPCO, les complications neurologiques et les fausses routes.
- Les complications indirectes liées à l'infection récente: perte musculaire, déconditionnement physique majeur, tétraparésie de réanimation, véritable syndrome de glissement plurifactoriel.

Conseils pratiques pour la prise en charge de la toux persistante post-COVID-19:

- Pas d'indication de poursuivre ou reprendre une corticothérapie orale.
- Pas d'indication systématique pour une corticothérapie inhalée. Celle-ci peut se discuter dans le cadre d'une hyperactivité bronchique post-infectieuse d'allure asthmatiforme. La persistance d'une hyperactivité bronchique supérieure à 3 mois post-infection doit faire évoquer un diagnostic d'asthme.
- Pas d'indication pour un traitement par macrolides (azithromycine).
- Importance de la prise en charge des cofacteurs favorisant la toux : rhinite et jetage nasal postérieur, reflux gastro-oesophagien, maladies res-

piratoires associées (BPCO, asthme), cofacteurs psychologiques, anxiété, syndrome dépressif.

Conseils pour la prise en charge précoce de la dyspnée persistante post-COVID-19:

- Toujours penser aux complications post-COVID-19 graves: embolie pulmonaire et pneumonie bactérienne.
- Prise en charge des comorbidités connues antérieurement ou révélées au décours de l'infection: comorbidités pneumologiques (BPCO, fibrose pulmonaire, cancer du poumon), comorbidités cardiologiques (insuffisance cardiaque, cardiopathie rythmique), anémie.
- Revalidation en physiothérapie et activité physique pour les patients valides. *«La revalidation est au premier plan. Elle doit être progressive et quotidienne.»*, insiste le Dr Wirtz.
- Pas d'indication pour reprendre une corticothérapie orale.
- Prise en charge psychologique et de l'anxiété, syndrome d'hyperventilation (score de Nijmegen).

COVID-19 et embolie pulmonaire

Les risques d'embolie pulmonaire ou de pathologies thromboemboliques sont augmentés dans le contexte de l'infection à Coronavirus. L'incidence est actuellement méconnue, elle est de l'ordre de 5-15% des patients,

probablement. Une augmentation de ces complications s'observe chez les patients en soins intensifs avec des tableaux cliniques très sévères.

On distingue deux types de complications thrombo-emboliques: l'atteinte thromboembolique proximale (classique) et la microangiopathie thrombotique (MicroCLOTS) sous-pleurale. Il faut savoir que les D-Dimères sont augmentés dans plus de 70% des cas d'infections à la COVID-19, et peuvent rester élevés pendant des semaines post-infection. C'est pourquoi ils ont seulement une bonne valeur prédictive négative.

Le risque de thrombose est majoré (et persistant) en période post-infection durant 1 à 4 semaines. Il convient d'administrer une anticoagulation efficace au moins pendant 3 mois (voire jusqu'à 6 mois) en cas d'embolie confirmée. Une prophylaxie systématique par héparine de bas poids moléculaire est recommandée pendant 1 à 2 semaines après hospitalisation chez tous les patients pour prévenir le risque thrombotique qui persiste au-delà de l'hospitalisation les patients.

Certains patients présentent une évolution très atypique. Généralement on considère les patients comme non contagieux au plus tard trois semaines après le début de l'infection. Le Dr Wirtz insiste sur la présentation



Que sait-on vraiment sur l'évolution de cette atteinte respiratoire ?

Les pneumologues et infectiologues du CHL ont participé activement avec plusieurs centres hospitaliers français à l'étude «Post-COVID-Health». Dans le cadre de cette étude, les critères d'hospitalisation de 120 patients hospitalisés - dont 30 patients du CHL - ont été collectés dans le but d'analyser les résultats 3 mois après l'hospitalisation. Ceux-ci ont montré que 30% des patients gardent une fatigue chronique, 20% d'entre eux une symptomatologie de dyspnée et 10% une toux chronique.

Dr Wirtz: *«Les scanners thoraciques ont révélé que 36% de ces patients gardent des images scanographiques. Heureusement, ce sont pour la plupart des images en verre dépoli et non pas de véritables images de fibrose.»*

atypique des patients suivis en hématologie: «Restons vigilants chez les patients hématologiques et les patients qui sont sous Rituximab pour traiter un rhumatisme inflammatoire ou une connectivite. Dans le contexte de l'immunosuppression ces patients peuvent présenter des pneumonies récidivantes avec des charges virales importantes variables sur plusieurs

semaines, vu que leur immunité humorale et cellulaire est déficitaire pour lutter contre l'infection aiguë, qui finalement devient chronique sur une longue période.» Une autre complication plus tardive plus rare évoquée par le Dr Wirtz est la pneumonie organisée appelée également «BOOP», qui se marque par des condensations alvéolaires récidivantes à distance de

l'épisode infectieuse aiguë, qui ne s'améliorent pas sous antibiotiques et finalement répondent bien à la reprise de corticoïdes.

Pour visionner le webinaire «Prise en charge des patients post-COVID-19»: www.chl.lulfrlactualites/videos-conference-prise-en-charge-des-patients-post-covid-19. ■

Prise en charge et suivi pneumologique au-delà des 3 mois post-infection

Ce qu'il faut faire si:

1. Infection COVID-19 asymptomatique ou peu symptomatique, sans hospitalisation:

- Pas de bilan systématique nécessaire après 3 mois.
- Évaluation clinique médecin famille suffit.
- Évaluation dyspnée avec évaluation score mMrc.
- Intérêt de Radiographie thoracique très discutable, bien que discuté par certaines sociétés savantes.

2. Infection COVID-19 sévère avec hospitalisation et pneumonie (sévère):

- Bilan clinique simple, évaluation dyspnée score mMrc.
- Épreuves fonctionnelles respiratoires chez un pneumologue.
- Scanner thoracique.

Dr Wirtz: «Nous devons garder une vision holistique du patient, et ne pas nous attarder uniquement sur le poumon en présence d'une dyspnée. Il est important de comparer l'état général et respiratoire du patient par rapport à avant l'hospitalisation et de bien revoir les complications survenues au décours de la prise en charge aiguë:

- Est-ce qu'il y a eu des décompensations de comorbidités sous-jacentes (cardiaques, pneumologiques, métaboliques...)?
- Est-ce qu'il y a eu un séjour en réanimation, une sédation prolongée, ce qui pourrait favoriser la faiblesse musculaire persistante et la persistance d'une neuropathie post-réanimation?
- Est-ce que le patient garde une anxiété chronique, une insomnie, un état de stress post-traumatique, une hyperventilation pathologique?
- Est-ce qu'il y a eu des soucis cardiologiques au décours de la prise en charge? des arguments pour une complication cardiaque tardive ou une atteinte pericardique?

Si le bilan clinique, fonctionnel respiratoire, le CT thorax ainsi que la revue complète du dossier de l'hospitalisation ne clarifie pas la cause de la dyspnée, il faut parfois pousser les investigations et faire un bilan cardiologique complet, une éventuelle scintigraphie pulmonaire de ventilation perfusion, un bilan global en physiothérapie dans l'idée d'une revalidation pluridisciplinaire qui doit être au

premier plan de la prise en charge holistique du patient.» Conduite à tenir en cas d'atteinte parenchymateuse persistante associée à une dyspnée et des troubles fonctionnels respiratoires:

- Importance de la discussion pluridisciplinaire: pneumologue, radiologue, interniste, physiothérapeute, réanimateur.
- Comparaison iconographie scannographique initiale et suivi après 3 mois.
- Discuter 3 axes thérapeutiques:
 - Attitude expectative avec poursuite de la revalidation en physiothérapie, situation de loin la plus fréquente.
 - Alvéolite - verre dépoli - consolidations alvéolaires: bronchiolite oblitérante avec pneumonie organisée (BOOP). Discussion pour une reprise de la corticothérapie ou une mise en route de la corticothérapie.
 - Réticulations - fibrose sous-pleurale - rayon de miel: discussion sur le diagnostic différentiel en staff pluridisciplinaire, se demander si pas de pathologies interstitielles sous-jacentes avant l'infection et si l'infection n'était pas un trigger déclenchant pour un processus fibrosant - dans de très rares cas, discuter d'un traitement anti-fibrosant nintenanib.

3. Infection COVID-19 avec hospitalisation et embolie pulmonaire bilan à 3 mois:

- Bilan clinique, évaluation dyspnée mMrc.
- Bilan fonctionnel respiratoire chez un pneumologue.
- Angio-scanner thoracique.
- Echographie cardiaque avec évaluation pression artérielle pulmonaire systolique.
- Importance de la scintigraphie ventilation/perfusion dans certains cas pour mieux comprendre la physiopathologie de la dyspnée résiduelle du patient qui peut être liée à des lésions fibrosantes séquellaires, des séquelles post-emboliques, voire même d'une véritable hypertension pulmonaire thromboembolique chronique.
- Certaines sociétés savantes craignent un risque plus augmenté d'hypertension pulmonaire thromboembolique chronique et donc il faut rester vigilant chez les patients gardant une hypertension pulmonaire et des séquelles emboliques à trois mois post embolie pulmonaire et COVID-19. Dans de rares cas se discute une prise en charge pluridisciplinaire dans un centre d'expertise en hypertension artérielle pulmonaire.

ENCAISSEZ FACILEMENT VOS HONORAIRES À DISTANCE

Grâce à Saferpay Secure PayGate, vous pouvez facilement générer des liens de paiement et les inclure sur vos mémoires d'honoraires ou bien les transmettre par e-mail à vos patients. Le paiement s'effectue par carte bancaire en quelques clics sur une page de paiement sécurisée hébergée par SIX Payment Services en ligne. Il s'agit de la solution idéale pour le règlement des consultations à distance.

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

worldline.com
six-payment-services.com



Spondyloarthrite axiale en vie réelle: voit-on plus de rémissions sous biologiques ?

Dans la spondyloarthrite axiale, le taux de rémission est-il plus élevé chez les patients traités par des agents biologiques comparés à ceux traités par des anti-inflammatoires non stéroïdiens ? C'est à cette question qu'a voulu répondre une équipe de l'UCL¹ au travers des résultats d'une étude comparative portant sur 551 patients analysés en vie réelle.

Dr Claude Biéva

Dans la spondyloarthrite axiale (axSpA), le contrôle à long terme de la maladie reste un objectif primordial. Dans ce contexte, l'identification des facteurs de rémission à long terme est indispensable mais peu de données sont publiées en vie réelle. Dans la cohorte DESIR incluant 614 patients suivis pendant 5 ans (449 patients évaluable), parmi les 247 patients naïfs de bDMARDs, 31% étaient en rémission (58% prenaient des AINS) et 69% n'étaient pas en rémission (81% prenaient des AINS). Parmi les 202 patients traités par bDMARDs, 17% étaient en rémission (29% sous AINS) et 83% n'étaient pas en rémission (63% sous AINS). En finale, les patients en rémission à 5 ans étaient plus fréquemment des hommes, HLA-B27 positifs, avec une sacro-iliite à l'IRM, un niveau édu-

cationnel plus élevé et un IMC plus bas que les patients non en rémission. Chez les patients non traités par bDMARDs, les facteurs à l'inclusion associés à la rémission étaient un BASDAI bas (OR = 0,9) et la présence d'une arthrite (OR = 2,1). Chez les patients traités par bDMARDs, les facteurs étaient un niveau d'étude élevé (OR = 2,9), un index anesthésique bas (OR = 0,8), un BASDAI bas (OR = 0,9 et un IMC bas (OR = 0,8). Les agents biologiques mèneraient-ils à moins de rémissions que les AINS ?

Anti-TNF/IL-17 vs AINS

L'étude menée à l'UCL St-Luc avait pour objectif de comparer en vie réelle, les taux de rémissions chez des patients présentant une axSpA, traités par AINS ou par agents biologiques

dont des inhibiteurs du TNF-alpha ou de l'IL-17A. Deux scores d'activité sont utilisés, le BASDAI et le ASDAS-CRP et la rémission est définie par un BASDAI < 4 et un ASDAS < 1,3. Le taux de rémissions dans toute la cohorte est de 46,6% selon le score BASDAI et de 17,3% selon le score ASDAS. Si l'on catégorise les patients selon les traitements, 285 patients (62,5%) sont sous AINS et 266 (66%) sous agents biologiques. On constate que 110 patients sous AINS (44,9%) et 113 patients sous agents biologiques (48,5%) sont en rémission selon le score BASDAI. Si l'on regarde selon le score ASDAS (172 patients sous AINS, 144 sous agents biologiques), 15,7% sont en rémission sous AINS et 19,4% sous agents biologiques. Les chiffres sont comparables pour des scores ASDAS $\geq 1,3 < 2,1$, $\geq 2,1 < 3,5$ et $\geq 3,5$.

Un léger avantage pour les biologiques

La conclusion de l'étude est qu'en vie réelle, le taux de rémission semble plus élevé chez des patients qui ont une axSpA traitée par agents biologiques, comparé à ceux traités par des AINS, mais la différence n'est toutefois pas significative. ■

Référence:

1. Baert C, et al. BCR 2021

Carcinome pulmonaire et dermatomyosite: l'immunothérapie, une fausse bonne idée ?

La dermatomyosite est une maladie auto-immune (MAI) rare caractérisée par une faiblesse musculaire et un rash cutané. Elle est souvent associée à certains cancers et dans ce contexte, se pose la question de savoir si l'introduction d'une immunothérapie est une bonne ou une mauvaise idée. La réponse dans ce cas clinique d'une patiente avec un adénocarcinome pulmonaire cT4N1M1 et une dermatomyosite paranéoplasique.

Le cas clinique¹ est celui d'une femme de 71 ans présentant des arthralgies, des myalgies, une faiblesse au niveau des muscles proximaux des bras et des lésions érythémateuses hyperkératosiques sur la face dorsale des mains et des doigts.

Le bilan biologique montre une augmentation des créatines kinases (CK) à 1.800 UI/L (VN < 190), les anticorps antinucléaires sont positifs à 1 / 2.560 (anti-Mi2). La patiente présente un adénocarcinome pulmonaire de stade cT4N1M1a avec une expression significative de PD-L1, de sorte qu'elle est mise sous pembrolizumab. Trois semaines après la première perfusion, la patiente se présente aux urgences pour une poussée de sa dermatomyosite avec une faiblesse musculaire proximale sévère aux quatre membres (score MRC 1/5 pour les biceps et les quadriceps), une faiblesse distale des bras (score MRC 4/5 pour la flexion des doigts), une éruption héliotrope et des troubles de la déglutition. Le bilan biologique montre un taux de CRP à 46,5 mg/L, des enzymes hépatiques GOT à 529 U/L, GPT à 201 U/L et des LDH à 1.786 U/L. Au niveau des marqueurs musculaires, les CK sont à 9.359 U/L (VN: 29 – 168), les CPK-MB à 486,5 µg/L et la troponine I ultrasensible à 426,20 ng/L (VN < 15,60).

L'électromyographie des membres supérieurs révèle une atteinte myogénique des muscles de l'épaule (biceps, deltoïde et trapèze). Une biopsie du muscle deltoïde révèle une myopathie inflammatoire non nécrosante. L'échocardiographie montre une fraction d'éjection ventriculaire gauche préservée.

Traitement post-pembrolizumab

A l'admission dans le suivi de la perfusion du pembrolizumab, des glucocorticoïdes IV sont introduits à raison de 125 mg/j, augmentés jusqu'à 1.000 mg/j pour obtenir une baisse significative mais malheureusement temporaire du taux des CK dans les jours qui suivent.

Au jour 8 après pembrolizumab, la patiente est mise sous infliximab 4 mg/kg sans succès, puis sous IVIg pendant 4 jours + corticoïdes qui réduiront le taux de CK jusqu'à moins de 1.000 UI/L. A J32, le méthotrexate (15-20 mg/semaine) en SC est introduit.

A 1 an, on observe une récupération significative de la force musculaire, une résolution des troubles de la déglutition et une normalisation des CK.

A 15 mois, une chimiothérapie à base de cisPt + pemetrexed est instaurée



en raison d'une progression tumorale. La patiente finira par décéder d'une pneumonie.

Take home messages

L'immunothérapie ne semble pas une bonne idée chez des patients avec des MAI considérant les taux élevés d'effets secondaires décrits et en particulier ceux reliés au traitement. La littérature rapporte aussi une aggravation des MAI dans la moitié des cas, même lorsque l'évolution sur le cancer est positive. En général, les poussées de myosites sont légères, suggérant qu'une MAI préexistante n'est pas une *ci* formelle pour l'usage d'un inhibiteur de points de contrôle immunitaires. Chez cette patiente, les poussées sont sévères et résistantes à des hautes doses de corticostéroïdes. Que faut-il proposer ? La littérature recommande les anti-TNF-alpha en seconde ligne. Toutefois face à des myosites, les recommandations² de l'*American Society of Clinical Oncology and Clinical Practice* sont de choisir les IVIg.

Le message final est que la prudence s'impose lorsqu'on souhaite introduire une immunothérapie chez des patients qui présentent un cancer et une MAI concomitante comme une myosite qu'on appellera « associée à un cancer » plutôt que paranéoplasique. ■

Références:

1. Chauveheid S. BCR 2021
2. Brahmer et al. JCO 2018;36(17):1714-1768

Les inhibiteurs de JAK dans les maladies rhumatismales: de la recherche à la clinique...



En quelques années, les inhibiteurs des Janus kinases ont conquis leur place dans l'arsenal thérapeutique des maladies rhumatismales face à ces piliers du traitement que sont les anti-cytokines indirects. Comment expliquer ce succès ? C'était le sujet de l'exposé¹ du Pr Peter Taylor (Oxford University), expert réputé en la matière, qui n'a pas hésité à nous faire voyager dans la recherche fondamentale avant de nous rapatrier au chevet du patient avec des études cliniques randomisées sous le bras...

Un grand nombre de cytokines sont impliquées dans la pathogenèse d'une maladie rhumatismale comme la polyarthrite rhumatoïde. Toutes ont leurs rôles comme les cytokines à chaîne gamma (IL-2, IL-4, IL-15...) dans la différenciation/homéostasie des cellules T et NK, les interférons de type 1 à action antivirale et anti-tumorale, les IL-6, IL-11, IL-13, IL-23 dans la différenciation des cellules T naïves, l'IL-12 ou l'IL-23 intervenant dans l'immunité innée, la différenciation, la prolifération des TH-17 ou encore le GM-CSF, l'IL-3 et l'IL-5 dans l'érythropoïèse, la myélopoïèse, la production de plaquettes...

C'est le terrain de jeu privilégié des anti-cytokines. Mais en parallèle, il existe une place pour de petites molécules qui ont le potentiel de cibler des voies de signalisation comme JAK-STAT, une voie régulatrice de l'inflammation, à côté de la voie MAPK ou NFκB. L'inhibition de ces voies de signalisation bloque l'activation

des cellules et aussi la production de cytokines et de molécules pro-inflammatoires. La voie JAK-STAT est à cet égard intéressante car elle n'est pas redondante avec d'autres.

Quelles sont les isoformes cibles des inhibiteurs de JAK ?

La tyrosine kinase JAK a 4 isoformes différentes: JAK1, JAK2, JAK3 et TYK2. Les JAK sont activées après la liaison entre la cytokine et son récepteur et induisent une dimérisation du facteur de transcription STAT, qui peut, sous cette forme phosphorylée, traverser la membrane nucléaire et activer la synthèse de protéines de l'inflammation. Aujourd'hui nous disposons de 4 inhibiteurs de JAK (iJAK), le tofacitinib, le baricitinib, l'upadacitinib et le filgotinib.

La sélectivité de l'inhibition va s'obtenir en ciblant des acides aminés spécifiques, mais aussi en jouant sur les doses sachant que tout les iJAK ont

des effets pléiotropes impactant différents types de cellules et différentes cytokines. Ainsi JAK 1/2 sont exprimés de façon ubiquitaire sur beaucoup de cellules alors que JAK3 est prédominant dans les cellules hématopoïétiques, myéloïdes et lymphoïdes. Un modèle in vitro a montré sur base des IC50 (concentration inhibitrice médiane) que le tofacitinib a une activité élevée contre JAK1/2/3, le baricitinib est plus actif contre JAK1/2, l'upadacitinib et le filgotinib contre JAK1.

La sélectivité observée en laboratoire peut néanmoins ne pas nécessairement être extrapolée à la clinique du fait de facteurs additionnels tels que le métabolisme, l'obésité, la génétique, des thérapies concomitantes, etc.

Et dans la polyarthrite rhumatoïde ?

L'inhibition de JAK1 supprime la production des cytokines impliquées dans la pathogenèse de la PR et ce au niveau des cellules T (diminution des IL-5/6/7/18), des os et du cartilage (diminution de CTX1, MMP1, VEGFA ...), de la migration des cellules immunes (VCAM1, CXCL10, CCL3 ...) et de l'inflammation (diminution de la CRP, IL-6, TNF etc.).

Le tofacitinib, le baricitinib et l'upadacitinib ont été validés dans le traitement de la PR sur base des réponses ACR 20/50/70, de l'absence de pro-

▼ 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 76 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 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.

études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. **Modification des paramètres biologiques** Créatineine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatineine 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 créatineine 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 créatineine 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 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 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 24 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 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 après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), 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 0,0 % et de 0,2 % et de 0 % dans les groupes 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, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de -16 (44,9), 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) 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** suspectés à 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: avdesredugreactions@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 BV, General De Wittelaan L11 43, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance** : Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte** : 09/2020.

30 x 100 mg € 1 089,20 • 90 x 100 mg € 2 601,35
30 x 200 mg € 1 122,70 • 90 x 200 mg € 2 601,35

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 : Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN) **Action** : Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Recommandation de surveillance** : Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient • **Paramètre biologique** : Nombre absolu des lymphocytes (NAL) **Action** : Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10⁹ cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci.

Recommandation de surveillance : Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient • **Paramètre biologique** : Hémoglobine (Hb) **Action** : 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. **Recommandation de surveillance** : Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient • **Paramètre biologique** : Paramètres lipidiques **Action** : Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie

Recommandation de surveillance : 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 [ClCr] ≥ 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 (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 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** Voir rubrique 5.2 du RCP. 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** : Résumé 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) ou peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100). **Tableau 2 : Effets indésirables** Infections et infestations : Fréquence : Fréquent Effet indésirable : Infection des voies urinaires • Infection des voies respiratoires supérieures • Fréquence : Peu fréquent Effet indésirable : Zona Pneumonie • Affections hématologiques et du système lymphatique Fréquence : Peu fréquent Effet indésirable : Neutropénie • Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquence : Peu fréquent Effet indésirable : Hypercholestérolémie • Affections du système nerveux Fréquence : Fréquent Effet indésirable : Sensations vertigineuses • Affections gastro-intestinales Fréquence : Fréquent Effet indésirable : Nausées • Investigations Fréquence : Peu fréquent Effet indésirable : Augmentation de la créatine phosphokinase dans le sang • Fréquence basée sur la période pré-secours contrôlée contre placebo (semaine 12) cumulée sur les

MAINTENANT REMBOURSÉ DANS LA PR

Jyseleca[®]
filgotinib

LA PUISSANCE DOMPTÉE*

JYSELECA[®] EST UN INHIBITEUR PRÉFÉRENTIEL DE JAK1, PRIS PAR VOIE ORALE UNE FOIS PAR JOUR, QUI COMBINE UNE EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE AVEC UN FAIBLE TAUX D'EFFETS INDÉSIRABLES ASSOCIÉS AUX JAK1¹⁻³

Effets indésirables associés aux JAK1 : infections sévères, Herpès Zoster et thromboembolie veineuse.

*Réponse ACR20/50/70 significative chez les patients MTX-IR et biologic-IR atteints de PR active modérée à sévère à la semaine 12 (FINCH 1 & 2) par rapport au MTX seul³. Effets indésirables les plus fréquemment signalés : nausées (3,5 %), infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), infection des voies urinaires (1,7 %) et sensations vertigineuses (1,2 %)³.

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).

Galapagos

du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. **Déclaration des effets indésirables** suspectés à 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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta 40/40, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: avdesredugreactions@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 BV, General De Wittelaan L11 43, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché** : EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance** : Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte** : 09/2020.

Références : 1. Jyseleca SmPC, Septembre 2020 ; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2017 ; 3. Genovesi M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055
Abréviation : PR: polyarthrite rhumatoïde. LU-RA-FIL-202103-0001

gression radiographique et d'une tolérance acceptable en monothérapie ou en association avec le MTX.

Le dernier dans la classe est le filgotinib, un inhibiteur per os préférentiel de JAK1 (30x plus que JAK2) qui a cette particularité de se transformer en un métabolite actif doté d'une plus longue demi-vie que la molécule de départ ce qui expliquerait en partie son effet en clinique. L'inhibition de JAK-1 a aussi un effet inhibiteur plus important sur l'IL-6.

Et dans les essais cliniques ?

Le filgotinib a été évalué dans 3 études de phase III (FINCH 1-3), 2 études de phase II (DARWIN 1 et 2) et 2 extensions à long terme (DARWIN 3 et FINCH 4), représentant une exposition au filgotinib de 5,5 ans.

Globalement on observe une amélioration statistiquement et cliniquement significative des signes et symptômes, de la fonction physique, de la progression radiographique et de la qualité de vie de patients atteints de PR active. L'inhibition préférentielle de JAK1 a des effets limités sur l'IL-15, l'IFN gamma et les cellules NK pouvant expliquer le faible taux d'infections à Herpès zoster. Des interactions limitées avec JAK2 peuvent aussi expliquer l'effet minime sur le taux d'hémoglobine.

Tous les iJAK ne sont pas égaux

Cette analyse des mécanismes qui sous-tendent la pathogenèse de la PR a montré l'intérêt de la classe des iJAK par rapport aux anti-cytokines directs. Au sein de la classe, on s'aperçoit que tous les iJAK n'ont pas les mêmes propriétés pharmacologiques et le même champ d'action cellulaire. Ce sont ces différences qui vont moduler l'efficacité et la sécurité d'emploi dans la PR mais aussi dans la spondyloarthrite ou l'arthrite psoriasique. ■

Référence:

1. Taylor PC. BCR 2021;update in therapeutics



COVID-19 et maladies rhumatismales inflammatoires: quelle prévalence en Belgique ?

Cette étude réalisée à l'Hôpital Erasme (Bruxelles) avait pour objectif de caractériser cliniquement les patients avec des maladies rhumatismales inflammatoires chroniques qui ont développé des symptômes compatibles avec une infection à SARS-CoV-2. En filigrane se posait aussi la question de la poursuite ou de l'arrêt des traitements DMARDs et des corticostéroïdes en début de pandémie 2020.

Au cours de l'année 2020, beaucoup d'études ont été publiées sur les caractéristiques cliniques des patients présentant une COVID-19. Parmi les spécialités concernées, on retrouve entre autres, la pneumologie (recherche des patients BPCO, asthmatiques, fumeurs...), l'infectiologie (recherche d'infections virales concomitantes) et la rhumatologie eu égard au fait que les traitements immunosuppresseurs/immunomodulateurs de maladies rhumatismales (spondylo-arthrite ankylosante, polyarthrite rhumatoïde (PR), arthrite psoriasique) sont susceptibles d'aggraver une COVID-19.

Quelles sont les données belges ?

L'étude rétrospective monocentrique¹ de l'Hôpital Erasme a inclus entre le 3 mars et le 10 juin 2020, 23 patients dont 8 avaient un diagnostic de polyarthrite rhumatoïde, 3 de spondyloarthrite axiale, 3 de spondyloarthrite périphérique, 6 d'arthrite psoriasique, 2 de syndrome primaire de Sjögren et 1 de lupus érythémateux systémique.

Au total, 7 patients (57% de femmes, âge moyen: 59 ans) ont été hospitalisés et 16 patients (80% de femmes,

âge moyen: 50 ans) ont été suivis à domicile. Parmi les hospitalisés, tous avaient une infection à SARS-CoV-2, confirmée par des tests PCR (100% de +) et/ou un CT-scan thoracique (71% d'images caractéristiques). Parmi les patients suivis à domicile, le diagnostic d'infection était posé sur base de la clinique (un seul patient était PCR +).

Les symptômes les plus communément rapportés étaient la fièvre, la dyspnée, la toux et la fatigue. Au total, 70% des patients de la cohorte présentaient une ou plusieurs co-morbidités (62% ≥ 2 et 22% ≥ 3) dont une obésité (BMI > 30 kg/m²) chez 39% de tous les patients (43% des hospitalisés et 38% à domicile), une hypertension chez 30%, 43% et 25%, un diabète chez 17%, 29% et 13%, une BPCO ou un asthme chez 17%, 29% et 13%.

Quels traitements ?

Au moment de l'infection, 86% étaient sous hydroxychloroquine et 100% sous DMARDs conventionnels synthétiques et/ou agents biologiques, avec ou sans corticostéroïdes. Les bDMARDs étaient variés (anti-TNF, anti-cytokines, etc.), les tsDMARDs étaient le baracitinib (13%) et l'apremilast (9%). Un patient sur deux recevait une association de type csDMARDs + bDMARDs/tsDMARDs.

Durant l'hospitalisation, les agents biologiques et les csDMARDs ont été arrêtés chez tous les patients alors que les corticostéroïdes ont été poursuivis en plus de l'hydroxychloroquine.

L'azathioprine a été poursuivie chez un patient présentant une sarcoïdose. Les traitements par bDMARDs ont repris après des tests PCR négatifs pour

4 patients préalablement hospitalisés. Un patient n'a pas repris son traitement en raison d'une rémission stable.

Pas d'impact sur le pronostic

Un nombre limité de patients avec des maladies rhumatismales a développé une infection à SARS-CoV-2. Deux patients ont été intubés et ont survécu. Un patient est décédé d'une hémopathie maligne. Tous les patients avec des formes sévères de COVID-19 avaient des co-morbidités.

Les patients hospitalisés ou suivis à domicile n'avaient pas de profil clinique particulier. Les traitements ont été postposés par précaution sur base des données disponibles au printemps 2020 en début de pandémie. ■

Référence:

1. Pistone A, et al. BCR 2021.

Etudes cliniques et pratique quotidienne: est-ce toujours concordant en rhumatologie ?

Les essais cliniques sont le socle de l'Evidence-based Medicine, mais ses évidences sont-elles toujours confirmées dans la pratique quotidienne ? Pour répondre à cette question, le Pr Joseph Smolen (Université de Vienne), expert réputé dans les maladies rhumatismales, ancien Président de l'EULAR et éditeur en chef des Annals of Rheumatic Diseases, nous a convié à jeter un regard critique sur le profil des patients en essais cliniques vs vie réelle, l'efficacité des traitements, l'adéquation des critères ACR, DAS 28 et délivré en conclusion des take home messages empreints de sagesse...

Les conclusions des études cliniques (EC) doivent être confirmées en vie réelle, mais pour le Pr Smolen, cela suppose que les patients des consultations satisfont aux critères d'inclusion des EC.

Est-ce le cas ? Il semble que non. Si l'on analyse près de 50 EC récentes, le

nombre de patients vus en consultation qui remplissent les critères sur la PR oscille entre 10% et 46%. Autrement dit, moins d'un patient sur deux vus en pratique quotidienne remplit les critères d'éligibilité d'une EC.

Dans cette étude incluant 146 patients avec une PR, à peine 17,9 % ont à

la fois ≥ 6 articulations gonflées et ≥ 6 articulations douloureuses, alors que c'est un critère courant dans les EC.

Est-ce vraiment un problème ? Pour le Pr Smolen, ce n'est pas nécessairement un problème car les patients enrôlés dans les EC ont en général des maladies plus actives que ceux qui consultent. Or nous savons qu'au plus faible est l'activité de la maladie, au plus haute est la probabilité de rémission. Nous aurons donc en consultation plus de patients bons répondeurs que dans les EC.

Sur les traitements de 1^{ère} ligne

Les recommandations EULAR indiquent que le MTX ne doit pas être initié en monothérapie mais associé à des glucocorticoïdes mais plusieurs études ont montré que les taux de réponses sont similaires entre d'une part les anti-TNF et d'autre part une association MTX + glucocorticoïdes (GC).



Par ailleurs, tous les bDMARDs ont une efficacité similaire dans la PR précoce et sont décrits comme plus efficaces que le MTX sur base des études AGREE, GO-BEFORE, FUNCTION, RADIATE, IMAGE, REFLEX, etc.

Que faut-il en penser ? Pour le Pr Smolen, il faut lire l'étude NORD-STAR qui compare une thérapie conventionnelle à base de MTX + GC, MTX + sulfasalazine et hydroxychloroquine et GC à des biologiques - certolizumab, abatacept, tocilizumab - associés au MTX et aux GC.

Les taux de rémission sont respectivement de 12%, 22%, 22% et 26% dans le bras conventionnel et les bras biologiques.

En finale, l'étude NORD-STAR démontre la validité des recommandations EULAR dans la PR précoce.

Sur les critères d'activité et de rémission...

Sur base d'une série d'essais cliniques, on accepte aujourd'hui que le taux de réponse ACR70 soit moins élevé que le taux de réponse ACR50 et que le taux de rémission sur base du DAS28

du moins pour les études avec des anti-IL6. Pour 2 essais ne ciblant pas l'IL-6, ATAIN et REFLEX, on s'aperçoit que le taux de rémission DAS 28 est équivalent au taux de réponse ACR70 et inférieur au taux de réponse ACR50.

Pour le Pr Smolen, il est donc facile de revendiquer le plus haut taux de rémission avec un biologique sur base d'un critère mal interprété. Le message est que ce n'est pas une rémission, justifiant l'abandon de certains critères au

profit d'autres qui reflètent mieux la réalité du patient.

C'est vrai dans l'arthrite psoriasique et le psoriasis. Dans l'étude PRESTA, les deux doses (50 et 100 mg) d'éta-nercept ont un effet équivalent selon les réponses ACR50 et ACR70. Par contre, le mCPDAI distingue les réponses aux 2 doses parce qu'il prend en compte l'effet sur la peau amenant à conclure que l'arthrite psoriasique répond mieux à une haute dose de 100 mg mais sans bénéfice sur les enthésites. Le DAPSA ne fait pas la différence entre les 2 doses.

Des messages de sagesse

Pour le Pr Smolen, les conclusions des essais en vie réelle sont le plus souvent en ligne avec celles des EC même si les patients n'ont pas le même profil.

Cela ne signifie pas pour autant que les conclusions des EC sont coulées dans le bronze. Il faut éviter de se retrancher derrière des données rétrospectives ou observationnelles pour justifier une décision thérapeutique. Il faut utiliser des algorithmes et des critères de jugement appropriés sans tomber dans le piège de la facilité. ■

Référence:

1. Smolen J. BCR 2021. Keynote lecture.

Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

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

Au sommaire:

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



Dr Eric Mertens

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

Semper LUXEMBOURG **mediQuality**
from Medscape

PRÉSERVER LA NATURE, NOTRE PRIORITÉ

NOUVEL EMBALLAGE 100 % végétal et compostable



Be-Life fait un pas de plus dans la lutte contre la pollution plastique avec un nouvel emballage biodégradable et compostable.

- + Pot **100 % végétal** en amidon céréalié
- + **Encre végétale** et **colorant naturel** sans dioxyde de titane et sans nanoparticules
- + Se trie avec les **déchets verts** (compost industriel)
- + **Pas d'impact du contenant sur le contenu**
- + Retour à **la terre**
- + **Aucun impact environnemental**
- + **Valorisation énergétique** des déchets organiques



COMPOSTABLE

BELGIAN 
LABORATORY

Découvrez notre gamme complète sur www.be-life.eu



AXURA® 20 mg 1x par jour

**AXURA®. Vous-même plus longtemps.
Ensemble plus longtemps.**

MENTIONS LÉGALES RESTREINTES Axura® comprimés et solution buvable

Axura® 10 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 10 mg. Axura® 20 mg comprimés pelliculés: chlorhydrate de mémantine: 20 mg. Axura® 5 mg/pression solution buvable: 1 pression de la pompe (0,5 ml de solution): 5 mg de chlorhydrate de mémantine. Excipients à effet notoire: sorbitol E420 (100 mg/millilitre), potassium (0,5 mg/millilitre). Indication thérapeutique: traitement des patients atteints d'une forme modérée à sévère de la maladie d'Alzheimer. Posologie et mode d'administration*: le traitement doit être initié et supervisé par un médecin entraîné au diagnostic et au traitement de la maladie d'Alzheimer au stade démentiel. Le traitement ne doit commencer qu'avec l'assurance de la disponibilité d'un auxiliaire de soins qui surveillera régulièrement la prise du médicament par le patient. Le diagnostic doit être établi selon les critères en vigueur*. La tolérance et la posologie de la mémantine doivent être réévaluées à intervalles réguliers, de préférence dans les 3 mois suivant le début du traitement. Ensuite, le bénéfice clinique de la mémantine et sa tolérance doivent être réévalués à intervalles réguliers selon les critères cliniques en vigueur. Le traitement d'entretien peut être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice thérapeutique est favorable et que le patient tolère le traitement par la mémantine. L'arrêt du traitement par la mémantine doit être envisagé lorsqu'il devient évident qu'il n'y a plus de bénéfice thérapeutique ou si le patient ne tolère pas le traitement. Axura doit être administré une fois par jour, à la même heure chaque jour. Les comprimés et la solution peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. Adultes: la dose maximale recommandée est de 20 mg une fois par jour. La dose d'entretien est atteinte par une progression posologique de 5 mg par semaine au cours des trois premières semaines. A partir de la 4^e semaine, traitement à la dose d'entretien recommandée soit 20 mg par jour. Insuffisance rénale modérée: 10 mg par jour. Si la tolérance est bonne après au moins 7 jours de traitement, la dose pourra être augmentée jusqu'à 20 mg par jour en suivant le schéma de progression posologique habituel. Insuffisance rénale sévère: 10 mg par jour. Insuffisance hépatique sévère: non recommandé. Contre-indications: hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*: prudence chez les patients épileptiques, ayant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque d'épilepsie. L'association aux antagonistes NMDA doit être évitée. Certains facteurs susceptibles d'augmenter le pH de l'urine peuvent exiger une surveillance étroite du patient. Les patients avec infarctus du myocarde récent, insuffisance cardiaque congestive non compensée (NYHA III-IV) ou hypertension artérielle non contrôlée doivent être étroitement surveillés. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*: L-dopa, agonistes dopaminergiques, anticholinergiques, barbituriques, neuroleptiques, dantrolène, baclofène, amantadine, kétamine, dextrométhorphan, phénytoïne, cimétidine, ranitidine, procainamide, quinidine, quinine, nicotine, hydrochlorothiazide, warfarine. In vitro la mémantine n'a pas inhibé CYP 1A2, 2A6, 2C9, 2D6, 2E1, 3A, la flavine monooxygénase, l'époxyle de l'hydrolyse ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des événements indésirables pour Axura ne différait pas de celle du placebo; les événements indésirables étaient en général d'intensité légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents recueillis au cours des essais cliniques avec Axura et depuis sa commercialisation sont: hypersensibilité au médicament, somnolence, sensations vertigineuses, hypertension, dyspnée, constipation et céphalée. Surdosage*. Propriétés pharmacodynamiques*: médicament anti-démence, code ATC: N06DX01. Le dysfonctionnement de la neurotransmission glutamatergique, en particulier au niveau des récepteurs NMDA, contribue à l'expression des symptômes et à la progression de la maladie dans la démence neurodégénérative. La mémantine est un antagoniste voltage-dépendant non compétitif des récepteurs NMDA d'affinité modérée. Elle module les effets de taux élevés pathologiques de glutamate qui pourraient aboutir à un dysfonctionnement neuronal. Propriétés pharmacocinétiques*: biodisponibilité absolue d'environ 100 %; Tmax entre 3 et 8 heures; pharmacocinétique linéaire dans l'intervalle de dose allant de 10 à 40 mg; Vd = 10 l/kg; 45 % de liaison aux protéines plasmatiques. Le taux d'élimination rénale de la mémantine dans des urines alcalines peut être réduit d'un facteur de 7 à 9. Données de sécurité précliniques*. Excipients*. Durée de conservation: 4 ans. Flacon après ouverture: 3 mois. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*: 10 mg: 50 ou 98 comprimés; 20 mg: 42 ou 98 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.



Une rubrique originale de Semper Luxembourg
en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments
Sous la Direction du Dr Anna Chioti



Comment sont évaluées la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

Dans le cadre des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM) des médicaments par les firmes titulaires, les autorités compétentes exigent le dépôt de dossiers constitués de plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation. Ces parties sont essentiellement consacrées aux données de qualité, sécurité et efficacité des médicaments.

Qualité

Aspects liés à la fabrication industrielle du médicament: principalement la production des matières premières, du produit fini, et les procédures de contrôle mises en place pour garantir une parfaite reproductibilité du procédé de fabrication.

Sécurité

Etudes conduites lors du développement préclinique, c'est à dire les données de comportement in vivo dans l'organisme non humain du médicament: pharmacologie, toxicologie et pharmacocinétique principalement.

Efficacité

Ensemble des résultats des études cliniques, menées sur l'Homme sain et/ou malade, qui permettent de définir les conditions exactes de l'utilisation du médicament et d'établir le rapport bénéfice/risque qui doit être favorable en vue de son utilisation commerciale.

Gros plan sur la qualité

Pour garantir la qualité des médicaments, les autorités se basent sur un cadre réglementaire qui s'appuie sur les GMP (*Good Manufacturing Practices*) et sur les modèles ISO de systèmes de management de la qualité. Le référentiel ICH Q10 élargit ainsi la portée des GMP et fournit un modèle harmonisé de système qualité pharmaceutique ou PQS pour **Pharmaceutical Quality System** dont la portée est globale sur tout le cycle de vie du médicament.

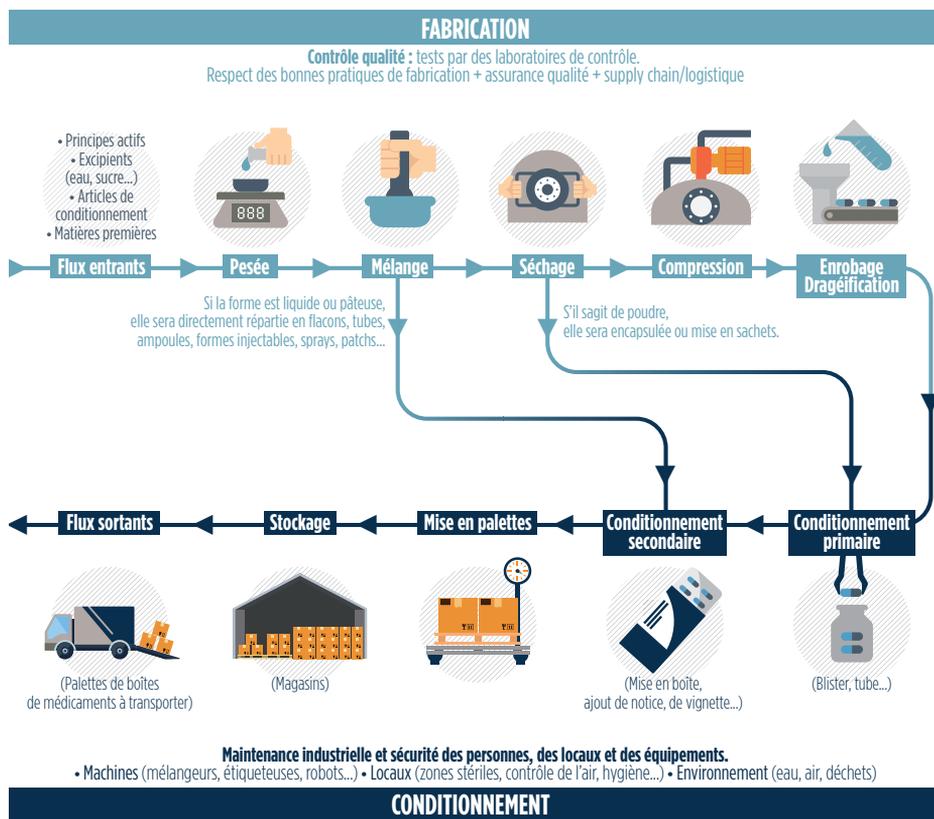
La fonction d'assurance qualité est essentielle pour garantir la mise sur le marché de produits efficaces et sûrs. Le laboratoire d'analyse de contrôle de la qualité est la dernière étape d'une longue série de processus auxquels participent de nombreuses personnes de divers services pour assurer l'innocuité, l'efficacité et la qualité des produits pharmaceutiques.

Produire des produits de qualité nécessite non seulement un bon laboratoire d'essais, mais une organisation habilitée à identifier les problèmes et à développer des solutions innovantes.

Les tests analytiques sont l'un des moyens les plus intéressants pour les scientifiques de participer au processus de qualité en fournissant des données réelles sur l'identité, le contenu et la pureté des produits pharmaceutiques. Une variété de techniques analytiques sont utilisées qui vont d'un test très simple tel que le test de taille à des séparations chromatographiques complexes.

Pour comprendre la qualité des médicaments, il faut en connaître le processus de fabrication. La figure ci-contre illustre ces étapes ainsi que celles liées au conditionnement.

La multiplicité des étapes est source de variabilité dans la qualité des mé-



dicaments et celles-ci nécessitent des contrôles adaptés. La figure ci-dessous illustre les facteurs que le fabricant doit pouvoir avoir sous contrôle afin de produire un médicament de qualité.

A propos du référentiel ICH

L'ICH - *International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use* – est un processus d'harmonisation des exigences réglementaires en matière de médicaments à usage humain.

Il a pour objectif de développer des règles communes au niveau de trois régions dans le monde, à savoir l'Union Européenne, le Japon et les États-Unis d'Amérique.

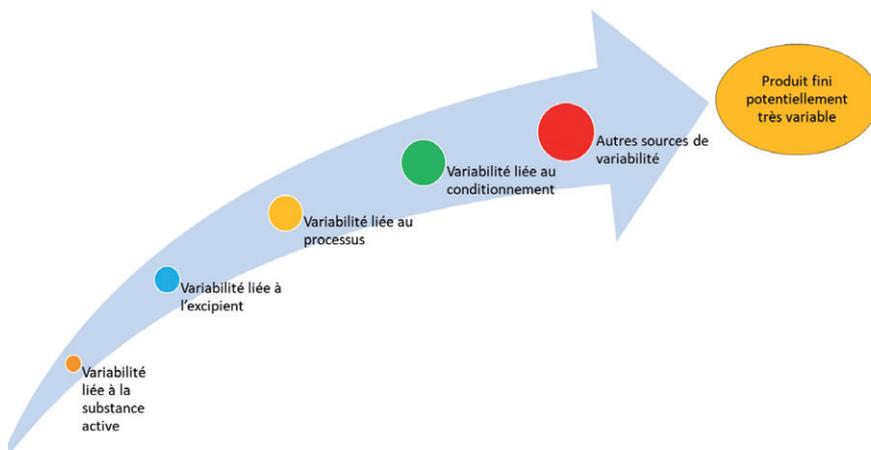
Ces règles peuvent aussi s'appliquer aux pays et organisations ayant rang

d'observateurs comme les pays de l'Association Européenne de Libre Echange (l'Islande, le Liechtenstein, la Norvège et la Suisse), le Canada et l'Organisation Mondiale de la Santé.

L'ICH est née lors d'une conférence en Avril 1990, organisé par l'EFPIA (Fédération Européenne des Industries et Associations Pharmaceutiques), à Bruxelles.

Les représentants des organismes de réglementation et les associations industrielles de l'Europe, le Japon et les États-Unis (zones majeures de développement de nouveaux produits) se sont rencontrés pour établir les termes de référence de l'ICH, dont les thèmes retenus pour l'harmonisation sont divisés en 4 catégories :

- Qualité, relatif aux principes actifs et aux produits finis.
- Sécurité, relatif aux études précliniques in-vitro et in-vivo.



- Efficacité, relatif aux études cliniques sur l'Homme.
- Multidisciplinaire, où des experts de plusieurs disciplines collaborent dans le développement de guides qui ne sont pas relatifs à une des catégories précédentes.

Depuis, le 23 octobre 2015, après 25 ans en tant que Conférence internationale sur l'harmonisation, le Conseil a été officiellement créé. L'ICH réformé vise à se transformer en une initiative véritablement mondiale soutenue par une structure de gouvernance solide et transparente.

L'ICH parvient à l'harmonisation en développant des lignes directrices et des exigences techniques pour le développement, l'approbation et la surveillance de la sécurité des médicaments impliquant des experts de la réglementation et de l'industrie. Les membres de la réglementation de l'ICH adoptent les lignes directrices et sont censés les mettre en œuvre.

Les objectifs et les activités de l'ICH sont similaires à ceux de la Coopération internationale pour l'harmonisation des exigences techniques relatives aux produits pharmaceutiques à usage vétérinaire (VICH).

Les réalisations d'harmonisation dans le domaine de la qualité comprennent

des étapes clés telles que la conduite d'études de stabilité, la définition de seuils pertinents pour les tests d'impuretés et une approche plus flexible de la qualité pharmaceutique basée sur la gestion des risques selon les bonnes pratiques de fabrication (BPF ou GMP en anglais).

La liste complète des guidances compte 14 thématiques qui sont reprises sur le site de l'ICH (<https://www.ich.org/page/quality-guidelines>).

A propos des BPF ou GMP (Good Manufacturing Practices)

Les bonnes pratiques de fabrication (BPF) ou GMP décrivent la norme minimale qu'un fabricant de médicaments doit respecter dans ses processus de production. L'Agence européenne des médicaments (EMA) coordonne les inspections pour vérifier le respect de ces normes et joue un rôle clé dans l'harmonisation des activités GMP au niveau de l'Union européenne (UE).

Tout fabricant de médicaments destinés au marché de l'UE, où qu'il se

trouve dans le monde, doit se conformer aux GMP qui exigent que les médicaments:

- soient de haute qualité constante;
- soient adaptés à l'usage auquel ils sont destinés;
- répondent aux exigences de l'autorisation de mise sur le marché ou de l'autorisation d'essai clinique.

L'EMA a un rôle de coordination pour les inspections des GMP des sites de fabrication de médicaments dont l'autorisation de mise sur le marché dans l'UE est soumise via la procédure centralisée ou dans le cadre d'une procédure de saisine. L'EMA joue également un rôle clé dans la coordination et l'harmonisation des activités GMP au niveau de l'UE, notamment en:

- coordonnant la préparation de nouvelles orientations révisées sur les GMP;
- assurant une interprétation commune des exigences de l'UE en matière de GMP et des problèmes techniques connexes;
- élaborant des procédures à l'échelle de l'UE sur les inspections GMP et les activités connexes;
- facilitant la coopération entre les États membres pour les inspections des fabricants dans les pays tiers.

Trois instruments juridiques définissent les **principes et les lignes directrices des BPF/GMP** dans l'UE:

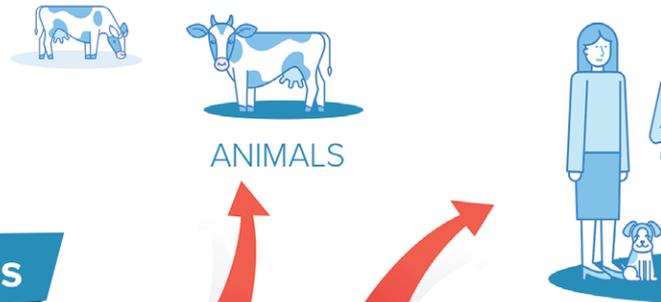
- Le Règlement n° 1252/2014 et la Directive 2003/94/CE, applicables aux substances actives et aux médicaments à usage humain;
- La Directive 91/412/CEE relative aux médicaments à usage vétérinaire.

En outre, la directive 2001/83/CE et la directive 2001/82/CE contiennent des

«La fonction d'assurance qualité est essentielle pour garantir la mise sur le marché de produits efficaces et sûrs.»
Dr Anna Chiotti

WHO BENEFITS FROM THE WORK OF THE OMCLs?

Supporting European authorities in protecting the health of European patients and consumers across the entire product chain.



ANIMALS



PRE-AUTHORISATION OF NEW MEDICINES ON THE MARKET

FOR NEW MEDICINES:

The scientific analysis provided by the laboratories supports the work of **National Competent Authorities** (the medicines agencies) and their **quality assessors** in verifying the authorisation dossier of a new medicinal product.



SOLID SCIENTIFIC EXPERTISE FOR MINISTRIES, POLICE, CUSTOMS AND COMPETENT AUTHORITIES AT NATIONAL LEVEL.

OMCLs



FOR SENSITIVE PRODUCTS OF INTEREST TO PUBLIC HEALTH:

On certain products, the **Official Control Authority Batch Release (OCABR) Network** (a specific group of the OMCLs) provides the scientific analysis to support **National Competent Authorities** (the medicines agencies) and the **Pharmaceutical industry** in ensuring that each individual batch of sensitive products is fit for use.



INSPECTORS MONITORING MEDICINES ALREADY ON THE MARKET

MEDICINES ALREADY ON THE MARKET (in the legal distribution chain): post-marketing surveillance testing.

The OMCLs' scientific analysis supports the work of the inspectorates or pharmacovigilance groups of **National Competent Authorities** (medicines agencies).

dispositions connexes. Les lignes directrices de l'UE sur les GMP fournissent une interprétation de ces principes et lignes directrices, et sont complétées par une série d'annexes qui modifient ou augmentent les lignes directrices détaillées pour certains types de produits, ou fournissent des orientations plus spécifiques sur un sujet particulier.

L'ensemble de ces documents est compilé dans **EudraLex Volume 4**, accessible ici: https://ec.europa.eu/health/documents/eudralex/vol-4_en

L'EDQM, un acteur central de la qualité des médicaments au niveau européen

L'Agence européenne des médicaments (EMA) travaille avec la Direction européenne de la qualité des médicaments et des soins de santé (EDQM), une direction du Conseil de l'Europe.

L'EDQM tire ses origines et ses statuts d'un traité européen favorisant l'élaboration d'une pharmacopée com-

mune en Europe. L'EMA et l'EDQM coopèrent sur des questions visant à garantir la qualité des médicaments et la protection de la santé publique.

L'EDQM est une organisation qui protège la santé publique en permettant le développement, en soutenant la mise en œuvre et en surveillant l'application des normes de qualité pour les médicaments et leur utilisation en toute sécurité. Ces normes sont reconnues comme une référence scientifique dans le monde entier.



PATIENTS



CUSTOMS



POLICE

**FALSIFIED MEDICINES
(in the legal or illegal distribution chain):**

The OMCLs support enforcement groups within National Competent Authorities (medicines agencies), as well as police, customs, courts, but also inspectorates tasked with controlling food and cosmetics.

La **Pharmacopée européenne** constitue une référence juridique et scientifique pour le contrôle de la qualité des médicaments. Il compte 39 États membres dont le Luxembourg et 28 observateurs dont 5 sont des pays européens et 23 sont des pays non européens. La *Taiwan Food and Drug Administration (TFDA)* et l'Organisation mondiale de la Santé (OMS) sont également des observateurs.

Tous les producteurs de médicaments et de substances à usage pharmaceutique doivent appliquer ces normes de

qualité afin de commercialiser leurs produits dans les États signataires de la Convention. Cela signifie que les entreprises doivent respecter ces normes lorsqu'elles postulent à l'EMA et inclure une référence aux monographies dans la partie qualité de leurs demandes.

L'EDQM élabore également des orientations et des normes dans des domaines tels que la transfusion sanguine, la transplantation d'organes et les problèmes de santé des consommateurs.

Aujourd'hui, la législation pharmaceutique de l'UE fait directement référence à la Pharmacopée européenne et à d'autres activités relevant de la responsabilité de l'EDQM, telles que la certification de l'aptitude aux monographies de la Pharmacopée européenne et la coordination du **réseau européen des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL pour Official Medicines Control Laboratories)**. Cela démontre l'étroite coopération entre ces organisations européennes dans le domaine de la protection de la santé publique.

À propos des laboratoires officiels de contrôle des médicaments (OMCL)

Les OMCL aident les autorités réglementaires à contrôler la qualité des médicaments à usage humain ou vétérinaire présents sur le marché. Indépendants des fabricants et, par conséquent, libres de tout conflit d'intérêts, les OMCL contrôlent ces médicaments, selon l'activité, sur le territoire des:

- États signataires de la Convention relative à l'élaboration d'une Pharmacopée européenne et des États observateurs impliqués dans les activités générales du réseau,
- États membres de l'Union européenne (UE) et de l'Espace écono-

mique européen (EEE), ainsi que de la Suisse, le cas échéant.

Pour les études planifiées de surveillance du marché, il est devenu pratique courante au sein des OMCL du réseau d'adopter une approche fondée sur les risques pour choisir les produits à étudier.

Le contrôle de la qualité des médicaments au Luxembourg

Au Luxembourg, la surveillance du marché des médicaments et le contrôle de leur qualité est coordonnée par la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM) qui travaille en étroite collaboration avec le PLATEAU TECHNIQUE DE TOXICOLOGIE ANALYTIQUE ET DE CHIMIE PHARMACEUTIQUE du Laboratoire National de Santé (LNS).

La plateforme technique de toxicologie analytique – chimie pharmaceutique est attestée ISO17025 pour la partie contrôle des médicaments et fait partie des laboratoires OMCL (*Official Medicines Control Laboratories*) de l'EDQM.

Ainsi, chaque année, les équipes du Dr Anna Chioti à la DPM et du Dr sc. Serge Schneider au plateau technique du LNS définissent un plan de surveillance y incluant une liste de produits à contrôler. La sélection des échantillons à analyser se fait sur la base d'une analyse de risque et les tests se font soit directement au LNS, soit au sein d'un autre OMCL du réseau officiel de l'EDQM. Les critères de sélection peuvent inclure les risques identifiés et liés à la substance active, à la stabilité du produit, au processus de production, à la forme pharmaceutique et aux données des contrôles précédents, mais aussi aux potentiels risques pour les patients concernés, qu'ils soient humains ou animaux. ■

LIPERTANCE®

ATORVASTATINE

PERINDOPRIL

AMLODIPINE

Une gamme complète

pour une protection cardiovasculaire optimale!



ATORVASTATINE



PERINDOPRIL ARGinine



AMLODIPINE

10 mg / 5 mg / 5 mg



1

NOUVEAU
Dosage commercialisé

20 mg / 5 mg / 5 mg



2

20 mg / 10 mg / 5 mg



3

20 mg / 10 mg / 10 mg



4

NOUVEAU
Dosage commercialisé

40 mg / 10 mg / 10 mg



5

1 prise/jour¹
le matin



Remboursé à 100%² Disponible en boîtes de 30 et 90 comprimés

1. RCP LIPERTANCE. 2. Selon la liste positive des médicaments valable actuellement et consulté récemment, voir date d'approbation.

Maladie de Horton: du nouveau pour une urgence médicale

Depuis 2017, le tocilizumab (RoActemra®, laboratoires Roche) est approuvé par la FDA et l'EMA pour le traitement de l'artérite à cellules géantes de Horton. Cette approbation repose sur les résultats à 52 semaines de l'étude GiACTA, confirmant l'efficacité et l'innocuité du tocilizumab dans cette indication. Nous faisons le point avec le Dr Marco Hirsch sur ce que cela change dans la prise en charge des pseudo-polyarthrites rhizoméliques.

Quelle est l'importance des pseudo-polyarthrites rhizoméliques (PPR) en général, et de la maladie de Horton en particulier, dans une pratique de rhumatologie?

Dr Hirsch: Les pseudo-polyarthrites rhizoméliques (PPR) sont une maladie fréquente, que l'on observe de plus en plus. Dans ma pratique de rhumatologue, je vois chaque semaine un à deux nouveaux cas de pseudo-polyarthrites rhizoméliques, surtout en saison automne-hiver. Mais ceci recouvre le spectre étendu de la pathologie, englobant différentes présentations, dont la maladie de Horton vraie représente entre 5 et 10% des cas. Associée à une atteinte d'artérite temporale et un risque de cécité et d'AVC, il s'agit d'une forme grave. C'est manifestement un diagnostic saisonnier. Dès la fin de l'automne, on observe une augmentation de cas. Les cas me sont généralement envoyés par les médecins généralistes, qui font le diagnostic clinique et une première mise au point.

Quelle est la présentation habituelle et comment posez-vous le diagnostic?

La présentation est assez typique, et survient classiquement chez des pa-

tients de plus de 50 ans, en général vers 60-80 ans: du jour au lendemain, les patients se disent incapables de s'habiller, par exemple, comme s'ils avaient pris dix ans d'un coup.

A l'anamnèse et à l'examen, on retrouve une perte de force, de la fatigue, des douleurs au niveau des extrémités - le caractère rhizomélisque typique. Le tout est associé à la biologie à un syndrome inflammatoire.

Le traitement d'épreuve aux corticoïdes est pathognomonique: en déans 12 heures, les patients se disent soulagés.

Quels sont les examens complémentaires utiles?

La pseudopolyarthrite rhizomélisque a longtemps été considérée comme un diagnostic d'exclusion, faute d'éléments de diagnostic positifs. On en dispose à présent, mais ils sont extrêmement lourds. L'IRM corps total, notamment, peut objectiver une bursite au niveau des racines.

C'est cette bursite qui, avec une extension musculaire, peut donner des atteintes articulaires à distance et un syndrome inflammatoire objectivable à la biologie.

Cependant, dans 10 à 15% des cas on ne retrouve pas ce syndrome inflammatoire manifeste.

C'est pourquoi ce sont finalement la clinique et le test thérapeutique qui orientent le diagnostic.

Une autre possibilité diagnostique est le **PET-scan**: dans les PPR vraies, on observe une fixation au niveau des racines (hanches, épaules), et éventuellement une composante vasculaire, avec une fixation au moins partielle au niveau des gros troncs artériels.

Mentionnons encore l'écho-doppler des artères temporales et la biopsie de l'artère temporale. La complication, dans l'évolution, est en effet la maladie de Horton vraie, qui constitue une artérite oblitérante à l'origine des complications graves. Vu la fréquence globale de la PPR, la maladie de Horton n'est pas rare: en clinique, de manière empirique, on peut estimer que pour 9 PPR il y a une maladie de Horton.

Peut-on stratifier, parmi les PPR, les protocoles de traitement à envisager?

Il n'existe pas de protocole officiel validé au niveau international, et les traitements varient fortement selon les écoles. Le premier traitement, ce sont les corticoïdes. Certains vont jusqu'à des doses de 0,5mg/kg, mais quant à moi une dose de 12 à 16 mg de méthylprednisolone permet de mener le test thérapeutique. Si cette dose ne soulage pas le patient, il faut envisager un autre diagnostic. On

«Dans ma pratique de rhumatologue, je vois chaque semaine deux à trois nouveaux cas de pseudo-polyarthrites rhizoméliques.»

Dr Marco Hirsch



«Dans le cas d'un patient avec une artérite temporale documentée, avec un risque de cécité, j'ignore si on a encore le droit de ne pas proposer le tocilizumab.»

Dr Marco Hirsch

diminue ensuite les doses de corticoïdes jusqu'à détermination de la dose minimale efficace, car le problème de la corticothérapie est lié à la dose cumulée.

C'est d'ailleurs le protocole qui a été suivi dans l'étude GiACTA¹, qui a montré que l'utilisation d'un médicament comme le tocilizumab permet de diminuer beaucoup plus rapidement la dose de corticoïdes, et donc de réduire la dose cumulée, ce qui diminue le risque d'effets secondaires.

Quelles étaient conventionnellement les options disponibles pour réduire cette charge en corticoïdes?

il fut un temps où l'on a utilisé l'azathioprine, avec de bons résultats... mais avec une toxicité importante surtout au long cours.

On est ensuite passé au méthotrexate, bien toléré à long terme, vers lequel depuis de nombreuses années, les rhumatologues se sont tournés pour accompagner la diminution de la dose

de corticoïdes, mais celui-ci n'est pas aussi efficace que ce qui a été observé avec le tocilizumab, et surtout cette utilisation est purement empirique et ne s'appuie sur aucune étude bien menée.

Les PPR englobent différentes présentations, dont la maladie de Horton vraie, avec une atteinte d'artérite temporale et un risque de cécité et d'AVC...

En vérité, la problématique majeure est de ne pas manquer un Horton vrai. Dans une PPR simple, si on arrive, avec un corticoïde bien toléré tel que le dèflazacort, à arriver à des doses physiologiques, il n'y a pas de raison de bifurquer vers un médicament plus lourd.

Si, en revanche, on a affaire à une maladie de Horton objectivée par la clinique, la biologie, l'imagerie (IRM, PET-scan, échographie), on sait que le risque de complications est significatif lorsque l'on diminue trop rapidement ou trop drastiquement la corticothérapie.

L'enjeu existe: j'ai un patient qui a perdu un oeil. Il a fait une PPR, il a diminué ses corticoïdes puis arrêté ses corticoïdes car il était asymptomatique... mais il a fait une occlusion de l'artère temporale sur maladie de Horton secondaire. C'est pourquoi, en cas de suspicion ou de diagnostic de Horton, il ne faut pas hésiter à introduire un traitement de fond.

C'est là que le tocilizumab offre aujourd'hui une alternative?

Pour la première fois, une étude prospective bien menée - l'étude GiACTA - a démontré un effet positif d'un traitement dans l'artérite à cellules géantes de Horton. On place donc beaucoup d'espoirs dans les prochaines publications qui sont attendues par les rhumatologues, en utilisation à plus long terme.

Histoire naturelle des PPR

Environ 30 à 40% des cas de PPR peuvent être sevrés de la corticothérapie. Un second groupe, d'environ 30 à 40% également, peuvent être contrôlés par des doses physiologiques de corticoïdes. Enfin, il reste un troisième tiers chez qui nous avons besoin d'un traitement de support pour réduire la dose cumulée de corticoïdes. Et aujourd'hui, on dispose d'un traitement validé, le tocilizumab, pour lequel nous avons déjà un excellent recul sur le plan de la tolérance grâce à notre expérience dans la polyarthrite rhumatoïde.

Chez quel patient type envisager le tocilizumab aujourd'hui?

J'ai plusieurs patients traités par tocilizumab en monothérapie depuis

3 ans, et aujourd'hui, en 2021, dans le cas d'un patient avec une artérite temporale documentée, ce qui implique un risque de cécité, j'ignore si on a encore le droit de ne pas proposer le tocilizumab. En effet, on dispose aujourd'hui d'un traitement documenté et approuvé, qui offre d'excellents résultats, alors que l'on utilisait jusqu'à présent des traitements empiriques.

Quels sont les rôles respectifs du rhumatologue et du généraliste?

Chez une patiente de 81 ans qui fait une PPR typique, sans manifestations visuelles, sans céphalées, sans altération de l'état général, sans le trismus typique de l'atteinte vasculaire, etc. et qui réagit positivement au test thérapeutique, nous sommes aux côtés du généraliste pour les aider à gérer la désescalade de la dose de corticoïdes.

En revanche, si le médecin généraliste a le moindre doute sur les signes systémiques, le patient devrait nous être adressé immédiatement car une maladie de Horton vraie est une urgence médicale.

Enfin, certaines formes d'arthrite rhizomélique peuvent être secondaires, de sorte qu'un minimum d'explorations est à conseiller pour ne pas passer à côté d'une forme paranéoplasique, par exemple. ■

Dr Eric Mertens,
pour Semper Luxembourg
d'après un entretien avec le
Dr Marco Hirsch
(Hôpitaux Robert Schuman)

Avec le soutien des laboratoires Roche

Référence:

1. Stone JH, et al. *N Engl J Med* 2017; 377:317-328

Synopsis de l'étude GiACTA

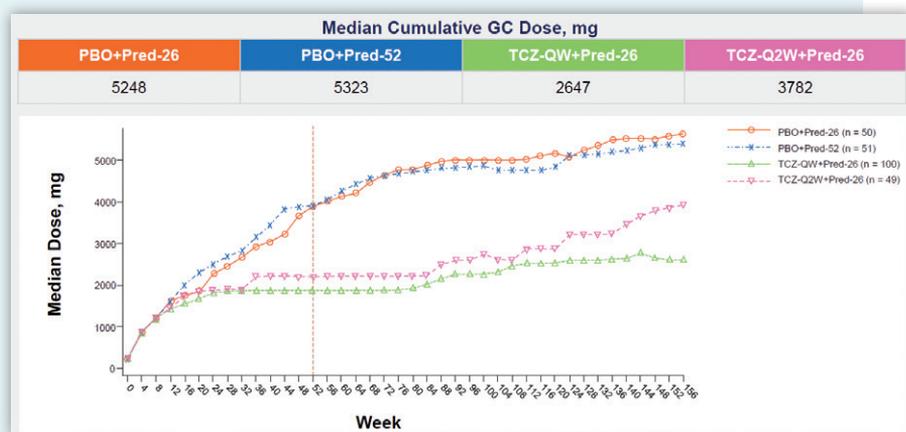
- Essai de phase III, mondial, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo.
- Étude multicentrique: 251 patients, 76 sites, 14 pays.
- Étude de l'efficacité et de l'innocuité du tocilizumab dans l'obtention d'une rémission durable sans GC par rapport au placebo sur une période de 52 semaines (partie 1).
- Partie 1 suivie d'une extension ouverte de 2 ans.

Principaux résultats

- Le tocilizumab a satisfait au critère principal de l'essai GiACTA et a amélioré les taux de rémission durable.
- Le tocilizumab a réduit le risque de flambée de la maladie.
- Le tocilizumab a réduit la dose cumulative de corticoïdes.

mulative de corticoïdes.

- Le tocilizumab a amélioré la qualité de vie des patients.
- Aucun nouveau signal de sécurité n'a été signalé dans GiACTA, et moins d'effets secondaires indésirables ont été rapportés chez les patients traités par tocilizumab versus placebo.
- Au total, 42 % des patients initialement traités par tocilizumab hebdomadaire ont maintenu une rémission clinique sans aucun traitement.



Référence: EULAR 2019 Oral presentation on the long term outcome of tocilizumab for patients with Giant Cell Arteritis

The only approved biologic
for giant cell arteritis (GCA)¹



WHEN IS THE TIME
TO START

RoACTEMRA

Now

**Superior efficacy and steroid-free remission
at Week 52 vs. steroid-only therapy²**

With RoACTEMRA, four times more GCA patients
achieved sustained remission vs. steroid-only
therapy (56% vs. 14% respectively).²

1. RoACTEMRA 162 mg subcutaneous injection - Summary of Product Characteristics. 2020
2. Stone JH et al. NEJM 2017; 377(4):317-328.

R. E.: Pharm E. De Bruyne - M-LU-00000038 - created on 18/02/2021

 **RoACTEMRA**[®]
tocilizumab

Name of the medicinal product RoActemra 162 mg solution for injection in pre-filled syringe (PFS) or pre-filled pen (PPP). **Qualitative and quantitative composition** Each pre-filled syringe or pen contains 162 mg of tocilizumab in 0.9 ml. Tocilizumab is a recombinant humanized, anti-human monoclonal antibody of the immunoglobulin G1 (IgG1) sub-class directed against soluble and membrane-bound interleukin 6 receptors. **Pharmaceutical form** Solution for injection in pre-filled syringe or pre-filled pen. A colourless to slightly yellowish solution. **Therapeutic indications** RoActemra, in combination with methotrexate (MTX), is indicated for the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis (RA) in adults not previously treated with MTX and for the treatment of moderate to severe active rheumatoid arthritis in adult patients who have either responded inadequately to, or who were intolerant to, previous therapy with one or more disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs) or tumour necrosis factor (TNF) antagonists. In these patients, RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function when given in combination with methotrexate. RoActemra PFS is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in patients 1 year of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with NSAIDs and systemic corticosteroids. RoActemra PPF is indicated for the treatment of active systemic juvenile idiopathic arthritis (sJIA) in patients 12 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with NSAIDs and systemic corticosteroids. RoActemra can be given as monotherapy (in case of intolerance to MTX or where treatment with MTX is inappropriate) or in combination with MTX. RoActemra PFS in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of juvenile idiopathic polyarthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative and extended oligoarthritis) in patients 2 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with MTX. RoActemra PPF in combination with methotrexate (MTX) is indicated for the treatment of juvenile idiopathic polyarthritis (pJIA; rheumatoid factor positive or negative and extended oligoarthritis) in patients 12 years of age and older, who have responded inadequately to previous therapy with MTX. RoActemra can be given as monotherapy in case of intolerance to MTX or where continued treatment with MTX is inappropriate. RoActemra is indicated for the treatment of Giant Cell Arteritis (GCA) in adult patients. **Posology and method of administration** Tocilizumab SC formulation is administered with a single-use PFS-NP or pre-filled pen. Treatment should be initiated by healthcare professionals experienced in the diagnosis and treatment of RA, sJIA, pJIA and/or GCA. The pre-filled pen should not be used to treat paediatric patients < 12 years of age since there is a potential risk of intramuscular injection due to thinner subcutaneous tissue layer. The first injection should be performed under the supervision of a qualified health care professional. A patient or parent/guardian can self-inject RoActemra only if the physician determines that it is appropriate and the patient agrees to medical follow-up as necessary and has been trained in proper injection technique. Patients who transition from tocilizumab IV therapy to SC administration should administer the first SC dose at the time of the next scheduled IV dose under the supervision of a qualified health care professional. All patients treated with RoActemra should be given the Patient Alert Card. Suitability of the patient or parent/guardian for subcutaneous home use should be assessed and patients or parent/guardian instructed to inform a healthcare professional before administering the next dose if they experience symptoms of an allergic reaction. Patients should seek immediate medical attention if developing symptoms of serious allergic reactions. **Posology** For RA The recommended posology is subcutaneous 162 mg once every week. Limited information is available regarding switching patients from RoActemra intravenous formulation to RoActemra subcutaneous fixed dose formulation. The once every week dosing interval should be followed. Patients transitioning from intravenous to subcutaneous formulation should administer their first subcutaneous dose instead of the next scheduled intravenous dose under the supervision of a qualified healthcare professional. For GCA the recommended posology is subcutaneous 162 mg once every week in combination with a tapering course of glucocorticoids. RoActemra can be used alone following discontinuation of glucocorticoids. RoActemra monotherapy should not be used for the treatment of acute relapses. Based upon the chronic nature of GCA, treatment beyond 52 weeks should be guided by disease activity, physical dysfunction, and patient choice. RA and GCA Dose adjustments due to laboratory abnormalities **Liver enzyme abnormalities:** Laboratory Value > 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN): Modify the dose of the concomitant DMARDs (RA) or immunomodulatory agents (GCA) if appropriate. For persistent increases in this range, reduce RoActemra dose frequency to every other week injection or interrupt RoActemra until alanine aminotransferase (ALT) or aspartate aminotransferase (AST) have normalized. Restart with weekly or every other week injection, as clinically appropriate. Laboratory Value > 3 to 5 x ULN: Interrupt RoActemra dosing until < 3 x ULN and follow recommendations above for > 1 to 3 x ULN. For persistent increases > 3 x ULN (confirmed by repeat testing), discontinue RoActemra. Laboratory Value > 5 x ULN: Discontinue RoActemra. **Low absolute neutrophil count (ANC)** In patients not previously treated with RoActemra, initiation is not recommended in patients with a low absolute neutrophil count (ANC) below 2 x 10⁹/L. Laboratory Value (cells x 10⁹/L) > 1.5: Maintain dose; ANC 0.5 to 1: Interrupt RoActemra dosing. When ANC increases > 1 x 10⁹/L resume RoActemra dosing every other week and increase to every week injection as clinically appropriate. ANC < 0.5: Discontinue RoActemra. **Low platelet count:** Laboratory Value (cells x 10³/μl) > 50: Interrupt RoActemra dosing. When platelet count > 100 x 10³/μl resume RoActemra dosing every other week and increase to every week injection as clinically appropriate. Laboratory Value < 50: Discontinue RoActemra. **RA and GCA Missed dose:** If a patient misses a subcutaneous weekly injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose on the next scheduled day. If a patient misses a subcutaneous once every 2 weeks injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose immediately and the next dose on the next scheduled day. **Special populations** **Elderly:** No dose adjustment is required in elderly patients ≥ 65 years of age. **Renal impairment:** No dose adjustment is required in patients with mild or moderate renal impairment. RoActemra has not been studied in patients with severe renal impairment. Renal function should be monitored closely in these patients. **Hepatic impairment:** RoActemra has not been studied in patients with hepatic impairment. Therefore, no dose recommendations can be made. **Paediatric patients:** The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children from birth to less than 1 year have not been established. No data are available. A change in dose should only be based on a consistent change in the patient's body weight over time. RoActemra can be used alone or in combination with MTX. **In sJIA/pJIA patients PFS:** The recommended posology in patients above 1 year of age is subcutaneous 162 mg once every week in patients weighing greater than or equal to 30 kg or subcutaneous 162 mg once every 2 weeks in patients weighing less than 30 kg. PPF: The recommended posology in patients above 12 years of age is 162 mg subcutaneously once every week in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 162 mg subcutaneously once every 2 weeks in patients weighing less than 30 kg. The PPF should not be used to treat paediatric patients < 12 years of age. Patients must have a minimum body weight of 10 kg when receiving RoActemra subcutaneously. **In pJIA patients PFS:** The recommended posology in patients above 2 years of age is subcutaneous 162 mg once every 2 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or subcutaneous 162 mg once every 3 weeks in patients weighing less than 30 kg. PPF: The recommended posology in patients above 12 years of age is 162 mg subcutaneously once every 2 weeks in patients weighing greater than or equal to 30 kg or 162 mg subcutaneously once every 3 weeks in patients weighing less than 30 kg. The PPF should not be used to treat paediatric patients < 12 years of age. **Dose adjustments due to laboratory abnormalities (sJIA and pJIA)** Inappropriate, the dose of concomitant MTX and/or other medications should be modified or dosing stopped and tocilizumab dosing interrupted until the clinical situation has been evaluated. As there are many co-morbid conditions that may affect laboratory values in sJIA or pJIA, the decision to discontinue tocilizumab for a laboratory abnormality should be based upon the medical assessment of the individual patient. **Liver enzyme abnormalities:** Laboratory Value > 1 to 3 x Upper Limit of Normal (ULN): Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate. For persistent increases in this range, interrupt RoActemra until ALT/AST have normalized. Laboratory Value > 3 to 5 x ULN: Modify the dose of the concomitant MTX if appropriate. Interrupt RoActemra dosing until < 3x ULN and follow recommendations above for > 1 to 3 x ULN. Laboratory Value > 5 x ULN: Discontinue RoActemra. The decision to discontinue RoActemra in sJIA or pJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient. **Low absolute neutrophil count (ANC)** Laboratory Value (cells x 10⁹/L) > 1.5: Maintain dose; ANC 0.5 to 1: Interrupt RoActemra dosing. When ANC increases > 1 x 10⁹/L resume RoActemra. Laboratory Value (cells x 10⁹/L) < 0.5: Discontinue RoActemra. The decision to discontinue RoActemra in sJIA or pJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient. **Low platelet count:** Laboratory Value (cells x 10³/μl) > 50: Interrupt RoActemra dosing. When platelet count > 100 x 10³/μl resume RoActemra. Laboratory Value < 50: Discontinue RoActemra. The decision to discontinue RoActemra in sJIA or pJIA for a laboratory abnormality should be based on the medical assessment of the individual patient. Reduction of tocilizumab dosing frequency due to laboratory abnormalities has not been studied in sJIA or pJIA patients. The safety and efficacy of RoActemra subcutaneous formulation in children with conditions other than sJIA or pJIA have not been established. Available data from the IV formulation suggest that clinical improvement is observed within 12 weeks of initiation of treatment with RoActemra. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient exhibiting no improvement within this timeframe. **Missed dose:** If a sJIA patient misses a subcutaneous weekly injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose on the next scheduled day. If a patient misses a subcutaneous once every 2 weeks injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should be instructed to take the missed dose immediately and the next dose on the next scheduled day. If a pJIA patient misses a subcutaneous injection of RoActemra within 7 days of the scheduled dose, he/she should take the missed dose as soon as they remember and take the next dose at the regular scheduled time. If a patient misses a subcutaneous injection of RoActemra by more than 7 days of the scheduled dose or is unsure when to inject RoActemra, call the doctor or pharmacist. **Method of administration** After proper training in injection technique, patients may self-inject with RoActemra if their physician determines that it is appropriate. The total content (0.9 ml) of the pre-filled syringe should be administered as a subcutaneous injection. The recommended injection sites (abdomen, thigh and upper arm) should be rotated and injections should never be given into moles, scars, or areas where the skin is tender, bruised, red, hard, or not intact. The pre-filled syringe should not be shaken. **Contraindications** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. Active, severe infections. **Undesirable effects** Summary of the safety profile The safety profile comes from 4510 patients exposed to RoActemra in clinical trials, the majority of these patients were participating in adult RA studies (n=4009), while the remaining experience comes from GCA (n=149) studies, pJIA (n=240) and sJIA (n=112). The safety profile of RoActemra across these indications remains similar and un differentiated. The most commonly reported Adverse Drug Reactions (ADRs) were upper respiratory tract infections, nasopharyngitis, headache, hypertension and increased ALT. The most serious ADRs were serious infections, complications of diverticulitis, and hypersensitivity reactions. **Summary of adverse reactions** ADRs from clinical trials and/or post marketing experience with RoActemra based on spontaneous case reports, literature cases and data from non-interventional study programs are listed below and are presented by MEDRA system organ class. The corresponding frequency category for each ADR is based on the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (< 1/10,000 to < 1/1,000) or very rare (< 1/10,000). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. **Summary of ADRs occurring in patients with RA receiving tocilizumab as monotherapy or in combination with MTX or other DMARDs in the double-blind controlled period or during postmarketing experience** **Very Common:** General disorders and administration site conditions (Injection site reactions) Infections and infestations (upper respiratory tract infections), Metabolism and nutrition disorders (hypercholesterolaemia) **Common:** Infections and infestations (cellulitis, pneumonia, oral herpes simplex, herpes zoster), Gastrointestinal disorders (abdominal pain, mouth ulceration, gastritis), Skin and subcutaneous tissue disorders (rash, pruritus, urticaria), Nervous system disorders (headache, dizziness), Investigations (hepatic transaminases increased, weight increased, total bilirubin increased), Vascular disorders (hypertension), Blood and lymphatic system disorders (leukopenia, neutropenia, lymphopenia, hypofibrinogenemia), General disorders and administration site conditions (peripheral oedema, hypersensitivity reactions), Eye disorders (conjunctivitis), Respiratory, thoracic and mediastinal disorders (cough, dyspnoea) **Uncommon:** Infections and infestations (diverticulitis), Gastrointestinal disorders (stomatitis, gastric ulcer), Metabolism and nutrition disorders (hypertriglyceridaemia), Renal disorders (nephrolithiasis), Endocrine disorders (hypothyroidism) **Rare:** Hepatobiliary disorders (drug induced liver injury, hepatitis, jaundice, viral re: hepatic failure), Immune system disorders (anaphylaxis (fatal)), Skin and subcutaneous tissue disorders (Stevens-Johnson-syndrome) **Includes elevations** collected as part of routine laboratory monitoring. **Subcutaneous use** RA The safety of subcutaneous RoActemra in RA includes a double-blind, controlled, multicenter study, SC-1. SC-1 was a non-inferiority study that compared the efficacy and safety of RoActemra 162 mg administered every week versus 8 mg/kg intravenous in 1262 patients with RA. All patients received background non-biologic DMARD(s). The safety and immunogenicity observed for RoActemra administered subcutaneous was consistent with the known safety profile of intravenous RoActemra and no new or unexpected adverse drug reactions were observed (see Table 1). A higher frequency of injection site reactions was observed in the subcutaneous arms compared with placebo subcutaneous injections in the intravenous arms. **Injection site reactions:** During the 6-month controlled period, in SC-1, the frequency of injection site reactions was 10.1% (6/4631) and 2.4% (15/631) for the subcutaneous RoActemra and the subcutaneous placebo (intravenous group) weekly injections, respectively. These injection site reactions (including erythema, pruritus, pain and haematoma) were mild to moderate in severity. The majority was resolved without any treatment and none necessitated drug discontinuation. **Immunogenicity:** In SC-1, a total of 625 patients treated with RoActemra 162mg weekly were tested for anti-RoActemra antibodies in the 6 month controlled period. Five patients (0.8%) developed positive anti-RoActemra antibodies; of these, all developed neutralizing anti-RoActemra antibodies. One patient was tested positive for IgE isotype (0.2%). In SC-1, a total of 434 patients treated with RoActemra 8 mg/kg every other week were tested for anti-RoActemra antibodies in the 6 month controlled period. Seven patients (1.6%) developed positive anti-RoActemra antibodies; of these, six (1.4%) developed neutralizing anti-RoActemra antibodies. Four patients were tested positive for IgE isotype (0.9%). No correlation of antibody development to clinical response or adverse events was observed. **Haematological abnormalities:** **Neutrophils:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 6 month controlled clinical trial SC-1, a decrease in neutrophil count below 1 x 10⁹/L occurred in 2.9%. In patients with a neutrophil count on the subcutaneous weekly dose, there was no clear relationship between decreases in neutrophils below 1 x 10⁹/L and the occurrence of serious infections. **Platelets:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 6 month clinical trial SC-1, none of the patients on the subcutaneous weekly dose had a decrease in platelet count to < 50 x 10³/μl. **Hepatic transaminase elevations:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 6 month controlled clinical trial SC-1, elevation in ALT/AST ≥ 1 x ULN occurred in 6.3% and 1.4% of patients, respectively, on the subcutaneous weekly dose. **Lipid parameters:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 6 month controlled clinical trial SC-1, 19% of patients experienced a sustained elevation in total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L (240 mg/dL), with 9% experiencing a sustained increase in LDL to ≥ 4.4 mmol/L (160 mg/dL) or subcutaneous weekly dose. **Subcutaneous use sJIA** The safety profile of subcutaneous RoActemra was evaluated in 31 paediatric patients (10-17 years of age) with sJIA. In general, the adverse drug reactions in patients with sJIA 2+ were similar to those seen in RA patients (see Undesirable Effects section above). **Infections:** The rate of infection in sJIA patients treated with SC RoActemra was comparable to sJIA patients treated with IV RoActemra. **Injection Site Reactions (ISR):** In the SC Study (WA28118), a total of 20 patients experienced ISRs to RoActemra SC. The most common ISRs were erythema, pruritus, pain, and swelling at the injection site. The majority of ISRs reported were Grade 1 events and all ISRs reported were non-serious and none required patient withdrawal from treatment. In the SC Study (WA28118), a total of 20 patients experienced ISRs to RoActemra SC. The most common ISRs were erythema, pruritus, pain, and swelling at the injection site. The majority of ISRs reported were Grade 1 events and all ISRs reported were non-serious and none required patient withdrawal from treatment. In the SC Study (WA28118), a total of 20 patients experienced ISRs to RoActemra SC. The most common ISRs were erythema, pruritus, pain, and swelling at the injection site. The majority of ISRs reported were Grade 1 events and all ISRs reported were non-serious and none required patient withdrawal from treatment. **Immunogenicity:** In the SC Study (WA28118), 46 of 102 (45%) patients treated with SC RoActemra 162 mg administered every week were tested for anti-RoActemra antibodies at baseline and at least one post-baseline screening assay result. No patient developed positive anti-tocilizumab antibodies post-baseline. **Laboratory Abnormalities:** In the 52-week open-label SC Study (WA28118), decrease of neutrophil count below 1 x 10⁹/L occurred in 9.8% and 4.4% patients treated with RoActemra SC, respectively. **Lipid parameters:** In the 52-week open-label SC Study (WA28118), 23.4% and 35.4% of patients experienced a post-baseline elevation of the total cholesterol value to ≥ 130 mg/dL and total cholesterol value to ≥ 200 mg/dL at any time during study treatment, respectively. Subcutaneous use pJIA The safety profile of subcutaneous RoActemra was evaluated in 122 paediatric patients with pJIA. The total patient exposure to RoActemra in the pJIA all exposure population was 184.4 patient years for IV and 50.4 patient years for SC RoActemra. In general, the safety profile observed in patients with pJIA was consistent with the known safety profile of RoActemra with the exception of ISRs. A higher frequency of ISRs was observed in patients receiving SC RoActemra injections compared to adult RA. **Infections:** In the SC RoActemra study, the rate of infection in pJIA patients treated with SC RoActemra was comparable with pJIA patients treated with IV RoActemra. **Injection Site Reactions (ISR):** A total of 28.8% (15/52) pJIA patients experienced ISRs to RoActemra SC. These ISRs occurred in 4.4% of patients ≥ 30 kg compared to 14.8% of patients below 30 kg. The most common ISRs were injection site erythema, pruritus, swelling, hematoma, pain and pruritis. All ISRs reported were non-serious and none of the ISRs required patient withdrawal from treatment or dose interruption. **Immunogenicity:** In the SC Study 5.8% [3/52] patients below 30 kg and 6.0% (6/100) patients reported adverse events on the site of a subcutaneous injection. No injection site reaction was reported as a serious adverse event or required treatment discontinuation. **Immunogenicity:** In the RoActemra subcutaneous weekly group, one patient (1%, 1/95) developed positive neutralizing anti-RoActemra antibodies, though none of the IgE isotype. This patient did not develop a hypersensitivity reaction to RoActemra. **Haematological abnormalities:** **Neutrophils:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 12 month controlled clinical trial, a decrease in neutrophil count below 1 x 10⁹/L occurred in 4% of patients in the RoActemra subcutaneous weekly group. This decrease was observed in either of the placebo plus 52 mg prednisone taper group or the placebo plus 26 mg prednisone taper group. **Platelets:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 12 month controlled clinical trial, one patient (1%, 1/100) in the RoActemra subcutaneous weekly group experienced a decrease in platelet count to < 100 x 10³/μl without associated bleeding events. A decrease in platelet count below 100 x 10³/μl was also observed in either of the placebo plus 52 mg prednisone taper group or the placebo plus 26 mg prednisone taper group. **Lipid parameters:** During routine laboratory monitoring in the RoActemra 12 month controlled clinical trial, 34% of patients experienced sustained elevations in total cholesterol ≥ 6.2 mmol/L (240 mg/dL), with 15% experiencing a sustained increase in LDL to ≥ 4.4 mmol/L (160 mg/dL) in the RoActemra subcutaneous weekly group. **Intravenous use** RA The safety of RoActemra has been studied in 5 Phase II, double-blind controlled trials and their extension periods. The **Control** population includes all patients from the double-blind phases of each core study from randomization until either the first change in the treatment regimen or the end of the study was reached. The control period in 4 of the studies was 6 months and in 1 study was up to 2 years. In the double-blind controlled studies 774 patients received RoActemra 4 mg/kg in combination with MTX. 1870 patients received tocilizumab 8 mg/kg in combination with MTX (other DMARDs and 288 patients received tocilizumab 8 mg/kg monotherapy. **All exposure** population includes all patients who received at least one dose of RoActemra either in the double-blind controlled studies or the label extension phase studies. Of the 4009 patients in this population, 3577 received treatment for at least 6 months, 3296 for at least one year, 2806 received treatment for at least 2 years and 1222 for 3 years. **Description of selected adverse reactions:** **Infections:** In the 6-month controlled studies the rate of all infections reported with RoActemra 8 mg/kg plus DMARD treatment was 127 events per 100 patient years compared to 122 events per 100 patient years in the placebo plus DMARD group. In the long-term exposure population, the overall rate of infections with RoActemra was 108 events per 100 patient years exposure. In 6-month controlled clinical studies, the rate of serious infections with RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs was 5.3 events per 100 patient years exposure compared to 3.9 events per 100 patient years exposure in the placebo plus DMARD group. In the monotherapy study, the rate of serious infections was 3.6 events per 100 patient years in the RoActemra group and 1.5 events per 100 patient years of exposure in the MTX group. In the all exposure population, the overall rate of serious infections was 4.7 events per 100 patient years. Reported serious infections, some with fatal outcome, included pneumonia, cellulitis, herpes zoster, gastroenteritis, diverticulitis, sepsis and bacterial arthritis. Cases of opportunistic infections have also been reported. **Interstitial Lung Disease** Impaired lung function may increase the risk for developing infections. There have been some post-marketing reports of interstitial lung disease (including pneumonitis and pulmonary fibrosis), some of which had fatal outcomes. **Gastrointestinal Perforation:** During the 6-month controlled clinical trials, the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.26 events per 100 patient years with RoActemra therapy. In the long-term exposure population the overall rate of gastrointestinal perforation was 0.28 events per 100 patient years. Reports of gastrointestinal perforation on RoActemra were primarily reported as complications of diverticulitis including generalised purulent peritonitis, lower gastrointestinal perforation, fistulae and abscesses. **Infection reactions:** In the 6-month controlled trials adverse events associated with infusion (selected events occurring during or within 24 hours of infusion) were reported by 6.9% of patients in the RoActemra 8 mg/kg plus DMARD group and 5.1% of patients in the placebo plus DMARD group. Events reported during the infusion were primarily episodes of hypertension; events reported within 24 hours of finishing an infusion were headache and skin reactions (rash, urticaria). These events were not treatment limiting. The rate of anaphylactic reactions (occurring in a total of 63/778 patients, 0.3%) was several fold higher with the 4 mg/kg dose, compared to the 8 mg/kg dose. Clinically significant hypersensitivity reactions associated with RoActemra and requiring treatment discontinuation were reported in a total of 56 out of 4009 patients (1.4%) treated with RoActemra during the controlled and open label clinical studies. These reactions were generally observed during the second to fifth infusions of RoActemra. Fatal anaphylaxis has been reported after marketing authorization during treatment with RoActemra. **Immunogenicity:** A total of 2,876 patients have been tested for anti-RoActemra antibodies in the 6-month controlled clinical trials. Of the 46 patients (1.6%) who developed anti-RoActemra antibodies, 6 had an associated medically significant hypersensitivity reaction, of which 5 led to permanent discontinuation of treatment. Thirty patients (1.1%) developed neutralising antibodies. **Haematological abnormalities:** **Neutrophils:** In the 6-month controlled trials decreases in neutrophil counts below 1 x 10⁹/L occurred in 3.4% of patients on RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs compared to < 0.1% of patients on placebo plus DMARDs. Approximately half of the patients who developed an ANC < 1 x 10⁹/L did so within 8 weeks after starting therapy. Decreases below 0.5 x 10⁹/L were reported in 0.3% patients on RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs. Infections with neutropenia have been observed in the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of decreases in neutrophil counts remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials. **Platelets:** In the 6-month controlled trials decreases in platelet counts below 100 x 10³/μl occurred in 1.7% of patients on RoActemra 8 mg/kg plus DMARDs compared to < 1% on placebo plus DMARDs. These decreases occurred without associated bleeding events. During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of decreases in platelet counts remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials. Very rare reports of pancytopenia have occurred in the post marketing setting. **Hepatic transaminase elevations:** During the 6-month controlled trials transient elevations in ALT/AST ≥ 3 x ULN were observed in 2.1% of patients on RoActemra 8 mg/kg compared to 4.6% of patients on MTX and in 6.5% of patients who received 8 mg/kg RoActemra plus DMARDs compared to 1.5% of patients on placebo plus DMARDs. The addition of potentially hepatotoxic drugs (e.g. MTX) to RoActemra monotherapy resulted in increased frequency of these elevations. Elevations of ALT/AST ≥ 5 x ULN were observed in 0.7% of RoActemra monotherapy patients and 1.4% of RoActemra plus DMARD patients; the majority of whom were discontinued permanently from RoActemra treatment. During the double-blind controlled period, the incidence of indirect bilirubin greater than upper limit of normal, collected as a routine laboratory parameter, is 6.2% in patients treated with 8 mg/kg RoActemra + DMARD. A total of 5.8% of patients experienced an elevation of indirect bilirubin of > 1 to 2 x ULN and 0.4% had an elevation of > 2 x ULN. During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of elevation in ALT/AST remained consistent with what was seen in the 6-month controlled clinical trials. **Lipid parameters:** During the 6-month controlled trials, increases of lipid parameters such as total cholesterol, triglycerides, LDL cholesterol, and/or HDL cholesterol have been reported commonly. With routine laboratory monitoring it was seen that approximately 24% of patients receiving RoActemra in clinical trials experienced sustained elevations in total cholesterol ≥ 6.2 mmol/l, with 15% experiencing a sustained increase in LDL to ≥ 4.4 mmol/l. Elevations in lipid parameters responded to treatment with lipid lowering agents. During the double-blind controlled period and with long-term exposure, the pattern and incidence of elevations in lipid parameters remained consistent with what was seen in the 6-month controlled trials. **Malignancies:** The clinical data are insufficient to assess the potential incidence of malignancy following exposure to RoActemra. Long-term safety evaluations are ongoing. **Skin reactions:** Very rare reports of Stevens-Johnson Syndrome have occurred in the post marketing setting. 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 events. **Belgium:** Belgische Federale agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten - Afdeling Vigilantie - EUROSTATION II - Place Victor Horta/plaats 40 - 1000 Brussel/Bruxelles - Boute Postale 97 - B-1000 Bruxelles - Madou - Site internet: www.fagg.be - e-mail: adverse@fagg.be - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATION II - Place Victor Horta - 40 - 1000 Bruxelles - Boute Postale 97 - B-1000 Bruxelles - Madou - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adverse@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 - F-54 511 VANDELUEVRE LES NANCY CEDEX - E-mail: c-mp@chru-nancy.fr - Tél: (+33) 3 83 65 83 87 - Fax: (+33) 3 83 65 61 33 Ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny - L-1210 Luxembourg - E-mail: pharmacovigilance@ms.at.lu - Tél: (+352) 472 85 59 - Fax: (+352) 247 95 615 Link your formulaire: http://www.sante.public.lu/fr/-/politique-sante/mistrs-sante/direction-santé/div-pharmacie-medicaments/index.html Marketing authorisation holder Roche Registration GmbH, Germany. Marketing authorisation number(s) EU/1/08/249/007. Date of first authorisation: 16 January 2009. Date of last renewal: 25 September 2013. Date of revision of the text 30/04/2020. On medical prescription. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency (http://www.ema.europa.eu). R.E. Dr Chr. Lenaerts - M-BE-00000044 - created on 28/05/2020.

Cellule de Recherche Clinique: les Hôpitaux Robert Schuman misent sur l'avenir

C'est une petite révolution qui va permettre aux patients d'intégrer, dans les meilleurs délais, des essais cliniques. C'est aussi l'occasion pour les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) de rayonner sur le plan national et international. Etre le moteur et le lien entre les progrès thérapeutiques effectués en recherche fondamentale et la mise en application clinique rapide au sein des HRS, voici ce que propose concrètement la cellule de recherche clinique.

Dr Jonathan Cimino

Sous la **direction du Pr Dr Claude Braun et du Dr Jonathan Cimino**, cette nouvelle unité a pour objectif de renforcer la gestion des projets de recherche, faciliter la recherche des médecins ainsi qu'à établir et renforcer les collaborations avec les instituts de recherche du pays.

Elle garantit également que tous les aspects juridiques, administratifs et financiers de chaque projet de recherche soient traités conformément aux réglementations en vigueur et en respectant les normes de qualité internationale telle que les Bonnes Pratiques Cliniques.

Echange avec les deux protagonistes du projet.

On dit un essai ou une étude clinique ?

Les deux.

L'essai clinique (phases I à IV) englobe toute investigation menée chez l'homme, afin de déterminer ou de confirmer les effets cliniques, pharmacologiques et/ou les autres effets pharmacodynamiques d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou de mettre en évidence tout effet indésirable d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, et/ou d'étudier l'absorption, la distribution, le métabolisme et l'élimination d'un ou de plusieurs médicaments expérimentaux, dans le but de s'assurer de leur innocuité et/ou efficacité.¹

Une étude clinique est toute investigation menée sur la personne humaine mais qui ne porte pas sur un médicament. On ne parle plus de «phase» mais il s'agit plus largement d'une recherche biomédicale organisée et pratiquée sur l'homme en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales liées à des dispositifs médicaux, des méthodes de diagnostic innovantes notamment dans le domaine de la digitalisation afin d'assurer une meilleure prise en charge des malades.

L'essai et/ou l'étude clinique peut se faire chez le volontaire malade ou le volontaire sain.

Quels sont les différents types d'études cliniques ?

Différents types d'études cliniques peuvent être réalisés ayant chacun sa méthodologie (en aveugle, randomisée, cross over,...) spécificités administratives et réglementaires. Mais pour faire simple il existe deux grands types d'études:

• Les études interventionnelles

(prospective, médicament, dispositif médical,...): les actes pratiqués dans ces études sont différents de la prise en charge médicale habituelle. Il s'agit des études sur de nouveaux traitements ou nouvelles combinaisons, de nouveaux modes d'administration, de prise en charge, de nouvelles techniques de diagnostic ou de prévention... Il peut également s'agir d'interventions visant à améliorer le confort et la qualité de vie des patients.

• Les études non-interventionnelles

(observationnelle, registre, étude rétrospective par analyse de dossiers,...): il n'y a pas de modification de la prise en charge habituelle. Ces études permettent de recueillir des données pour approfondir la connaissance de la pathologie, de la qualité de vie des patients ou de la sécurité de la prise en charge.

Les Hôpitaux Robert Schuman suivent les standards d'éthique et de qualité au niveau des procédures, de la gestion et de l'organisation de la recherche clinique ainsi que dans la protection des patients. Celles-ci nécessitent la participation de patients ou volontaires sains après avoir donné un consentement éclairé.

Quelles sont les règles en matière de bonnes pratiques cliniques ?

La participation à une étude clinique est libre et volontaire. Même après avoir accepté de participer à un essai, le participant est libre de le quitter à tout moment sans que cette décision ne change l'engagement de l'équipe médicale pour traiter sa maladie.

Au Luxembourg, aucun essai, étude ou expérimentation clinique ne peut être pratiqué sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sans autori-

sation préalable du ministre, les avis de la Direction de la santé et du Comité national d'éthique de recherche (CNER) ayant été demandés au préalable²⁻³. L'essentiel de la recherche clinique se basant sur le traitement de «données personnelles de santé» d'une personne identifiée (données nominatives) ou identifiable (données codées ou pseudonymisées), la protection des données doit être également assurée.

Quel est le rôle de cette cellule de recherche clinique ?

Cette cellule a un rôle de centralisateur des demandes et a pour mission de professionnaliser la recherche clinique dans l'institution et de couvrir tous les aspects relatifs à la recherche commerciale et à la recherche académique tant sur le plan économique qu'organisationnel.

Les études cliniques menées par nos équipes multidisciplinaires sont:

- soit des études locales réalisées en collaboration avec le milieu universitaire,
- soit des études également menées dans d'autres centres nationaux ou internationaux.

Le support fourni est pour tout professionnel des Hôpitaux Robert Schuman souhaitant initier une activité de recherche clinique, ou renforcer une activité existante. Cette cellule accompagne également l'investigation clinique quand les études sont mises en place, et supervise la diffusion de l'information en matière de recherche au sein de l'établissement. La cellule de recherche clinique a également vocation à faire respecter l'environnement réglementaire et éthique propre à la recherche clinique.

Les principales missions sont les suivantes:

- centraliser opérationnellement la recherche clinique,

- étudier la faisabilité des projets dans son ensemble,
- établir les budgets prévisionnels des projets de recherche,
- aider les investigateurs principaux pour la rédaction des réponses aux appels d'offres, à rédiger les rapports de recherche et les publications,
- aider les investigateurs principaux pour la recherche de fonds dédiés à la recherche,
- informer les investigateurs de leurs engagements et obligations à l'égard du promoteur dans le respect des bonnes pratiques cliniques et en accord avec la réglementation,
- mettre en place, suivre, contrôler la qualité technique et réglementaire des recherches sur les lieux de recherches (monitoring) par délégation et sous la responsabilité du promoteur,
- assurer le lien avec les partenaires externes,
- participer à la coordination et à l'animation des activités de recherche du groupe hospitalier,
- participer à la formation des acteurs au sein du groupe hospitalier.

Quels sont les différents intervenants ?

L'intervenant le plus important est et restera toujours le patient qui est au centre de nos préoccupations. Il est le maillon indispensable et permet donc, de par sa participation volontaire, d'améliorer le diagnostic et/ou le traitement des personnes qui seront atteintes ultérieurement par une maladie similaire.

Ensuite le médecin investigateur de l'étude sur le site clinique a un rôle majeur. C'est lui qui proposera à ses patients de participer à un essai. Le patient n'a ainsi pas de contact direct avec le promoteur.

En plus du soutien de la cellule de recherche clinique, c'est toute une

équipe hautement qualifiée qui est impliquée à ses côtés: médecins co-investigateurs, coordinateur, pharmaciens, laborantins, infirmiers, ATM, techniciens, etc.

Deux expertes au sein de la cellule de recherche clinique, **le Dr Maike Au-rich et Annie Joachimowicz** vont vérifier que les droits, la sécurité et la protection des personnes qui se prêtent à la recherche sont satisfaits, que les données rapportées sont exactes, complètes et cohérentes avec les documents du dossier médical du patient (les documents sources), que la recherche est conduite conformément au protocole, aux Bonnes Pratiques Cliniques et aux dispositions législatives et réglementaires en vigueur. La protection des données de nos patients est assurée en collaboration avec **Claude Poupert**, notre chargé de la protection des données.

En externe et outre le promoteur de l'étude (sponsor industriel ou académique qui a l'initiative d'un essai), les HRS s'entourent de partenaires de choix pour mener à bien les projets cliniques. Le premier partenaire est le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) avec sa biobanque «*Integrated Biobank of Luxembourg*» (IBBL), et surtout avec son Centre d'investigation et d'épidémiologie clinique (CIEC) qui agit en tant que centre national coordinateur des activités de recherche clinique. Les autres partenaires nationaux sont sans surprise l'université du Luxembourg avec qui nous collaborons sur de nombreux projets cliniques mais particulièrement au niveau de l'enseignement. Le LNS est aussi un partenaire de premier ordre pour des projets pointus.

Quelle est l'importance de la recherche pour les patients aux HRS ?

La recherche clinique fait entièrement partie des missions des Hôpitaux

«Il est obligatoire d'avoir des validations cliniques pour développer n'importe quel traitement.»

Robert Schuman, permettant à nos patients de bénéficier d'approches diagnostiques et thérapeutiques innovantes. Les patients qui acceptent volontairement de participer à un essai clinique peuvent en tirer un bénéfice personnel mais permettent aussi à de nombreux autres malades de bénéficier de traitements qui n'auraient jamais été disponibles s'ils n'avaient pas été testés au préalable. De plus les patients qui acceptent de participer à un essai sont particulièrement bien surveillés et accompagnés.

Elle permet aussi d'affiner la curiosité scientifique et de révéler les compétences de notre personnel soignant et constitue au final un moteur essentiel de la qualité des soins et de l'enseignement qu'on y prodigue.

Grâce à la forte implication de ses médecins, HRS est engagé actuellement dans des études cliniques, recrutant des patients dans des études cliniques interventionnelles (avec médicament ou dispositif médical) ou des études observationnelles, réalisées en interne ou en collaboration avec des partenaires industriels (firmes pharmaceutiques) et académiques nationaux comme le *Luxembourg Institute of Health* (LIH), le laboratoire National de la Santé (LNS) ou encore l'Université du Luxembourg. Très encadrée, elle respecte un protocole d'étude précis et n'est réalisée qu'à certaines conditions:

- avoir pour but d'augmenter les connaissances médicales,
- être menée par des personnes compétentes,
- prendre toutes les mesures pour protéger les personnes qui se prêtent à la recherche,
- obtenir les autorisations réglementaires et avoir fait toutes les dé-

marches légales et éthiques nécessaires,

- recueillir le consentement des personnes qui participent à la recherche.

Ces études ont un rôle important pour les malades, pour nos médecins chercheurs et pour la société, y compris pour les autorités de la santé qui financent les soins. En effet, ces études fournissent les bases scientifiques pour établir des recommandations sur le traitement optimal et ainsi, contribuent à garantir la meilleure utilisation des ressources disponibles pour les soins de santé. Ces recommandations jouent donc un rôle important et contribuent à accélérer le transfert des résultats de la recherche fondamentale dans la pratique quotidienne.

Quels sont vos axes de priorités et vos ambitions ?

La définition claire de nos activités de recherche clinique permettra aux HRS de se différencier. Il est important de distinguer les activités de recherche pour lesquelles les HRS peuvent être autonomes de celles nécessitant des partenariats efficaces. Dans ce sens, la poursuite du développement d'un réseau d'institutions partenaires (académiques/industrielle) favorisera la prise en charge complète des patients d'un bout à l'autre de la recherche clinique. La création de cette unité, c'est l'assurance pour les HRS de gagner une nouvelle légitimité scientifique et pour le patient de pouvoir avoir accès, dans les meilleurs délais, aux dernières avancées thérapeutiques. La priorité absolue est donc donnée aux études qui sont porteuses de nouveaux espoirs de traitements ou dont l'intérêt scientifique est indiscutable.

«La création de cette unité, c'est l'assurance pour les HRS de gagner une nouvelle légitimité scientifique et pour le patient de pouvoir avoir accès, dans les meilleurs délais, aux dernières avancées thérapeutiques.»

Notre deuxième axe prioritaire s'inscrit ainsi dans l'une des valeurs de notre institution: l'innovation liée à la digitalisation des données et aux nouvelles technologies médicales. Par des projets cliniques technologiquement innovants, HRS tend ainsi à contribuer au développement du secteur de la santé et notamment en travaillant avec des entreprises dans le domaine des technologies de la santé.

Avec l'aide du **Dr Eric Lampach**, notre directeur de la digitalisation nous voulons ainsi raccourcir le chemin entre le prototype industriel et l'application en milieu clinique. Un partenariat de collaboration avec Luxinnovation a été fait dans ce sens. De son côté, Luxinnovation est désireux de trouver des experts médicaux, en études cliniques et en digitalisation pour les mettre en contact avec des start-up luxembourgeoises innovantes. Et pour les HRS, être associé aux acteurs qui mettent en œuvre les technologies médicales de demain est une étape importante. Nos ambitions dans le domaine des technologies liées à la santé des patients sont extrêmement fortes. Nous voulons hisser les HRS au sommet de l'innovation médicale.

Ensuite, la poursuite des missions de recherche, d'innovation et d'enseignement, que les Cliniques partagent avec l'université du Luxembourg et le LIH représente la base de l'excellence biomédicale.

Justement qu'en est-il de l'enseignement ?

Concernant la formation et l'enseignement, les HRS accueillent chaque

année plus de 1000 stagiaires dont plus de 80 étudiants en médecine et un nombre similaire de médecins en voie de spécialisation. Comme *Semper* l'a bien illustré en février (entretien avec le **Pr Gilbert Massard**) des liens très forts sont établis avec l'Université du Luxembourg dans ce sens. Plus de 40 médecins sont agréés comme maîtres de stage et des conventions avec les Universités de Heidelberg, de Louvain et d'Innsbruck accréditent les Hôpitaux Robert Schuman comme partenaires académiques. La coordination des stages en médecine aux HRS est assurée par l'expertise de **Maryse Ferran**.

Pour ne citer que cet exemple, notre «Medical Training Center» est une structure unique au Grand-Duché et dans la Grande Région, permettant une formation pratique sur pièces anatomiques à des médecins-spécialistes venant des quatre coins du monde pour apprendre de nouvelles techniques opératoires. Là aussi, l'ambition est forte et la mise en place d'une culture de recherche et d'enseignement universitaire doit-être accélérée.

Comment voyez-vous le futur de la recherche clinique au Luxembourg ? Y-a-t-il des freins à son développement ?

L'avenir se situe dans la digitalisation des données, la décentralisation des études via la santé connectée et surtout dans une coopération encore plus forte entre les hôpitaux, l'université et les centres de recherche du pays. La recherche clinique ne doit pas forcément se dessiner dans de lon-

gues et coûteuses études. Un moyen est d'accélérer le développement des nouveaux traitements par l'utilisation des dossiers de santé électroniques de nos patients car ceux-ci regorgent d'informations précieuses, existantes et exploitables.

Pourtant le frein majeur est d'ordre financier. Beaucoup d'argent est investi dans la recherche fondamentale à l'instar de la recherche clinique. Elle est aussi parfois moins gratifiée par certaines instances scientifiques d'évaluation que les recherches fondamentales qui font appel à des technologies plus innovantes. Cela vient aussi du fait que la recherche clinique est méconnue car elle est située à l'interface de multiples partenaires: entre l'hôpital, l'université et les organismes publics de recherches, entre le monde du soin et celui de la recherche, entre industrie et académie.... Pourtant il est obligatoire d'avoir des validations cliniques pour développer n'importe quel traitement !

Au sein des HRS, nous pouvons compter sur la **Fondation des Hôpitaux Robert Schuman (FHRS, Directeur Mr Georges Heirendt)** qui est une aide considérable dans le développement de l'unité. Malheureusement, nous manquons énormément de moyens aussi bien en terme de matériel (frigo, congélateur, armoire sécurisée,.... spécifiquement dédié à la recherche clinique) qu'en terme de financement de projet académique innovant. A bon entendre... ■

Contact:
Clinical.Research@hopitauxschuman.lu

Références:

- 1 <http://legilux.public.lu/eli/etat/leg/rgd/2005/05/30/n5/jo>
- 2 <http://legilux.public.lu/eli/etat/leg/loi/2018/03/08/a222/jo>
- 3 <https://sante.public.lu/fr/espace-professionnel/recherche-biomedicale/procedure-autorisation-essai-etude-experimentation-clinique/index.html>



UN LDL-C ÉLEVÉ EST UNE RÉELLE MENACE

Les maladies cardiovasculaires sont responsables pour **30 % des décès** par an au **Grand-Duché**.¹

Les études cliniques confirment que des taux élevés de LDL-C sont directement et linéairement corrélés avec des maladies CV athérosclérotiques.^{2,3}

Malgré le traitement par thérapies orales hypolipémiantes, jusqu'à **80 % des patients** n'atteint pas l'objectif de LDL-C recommandé par les lignes directrices de l'ESC/EAS de 2019.^{2,4,5}

La recommandation des lignes directrices 2019 de l'ESC/EAS est de **réduire de manière significative** le LDL-C afin de diminuer le risque cardiovasculaire, en particulier chez les patients non-contrôlés.²

L'option d'un traitement supplémentaire, est-elle nécessaire pour compléter les thérapies hypolipémiantes orales actuelles ?

SI LE LDL-C DE VOS PATIENTS RESTE ÉLEVÉ, IL EST TEMPS D'OSER PENSER ET AGIR DIFFÉREMMENT

CV : cardiovasculaire ; EAS : European Atherosclerosis Society ; ESC : European Society of Cardiology ; LDL-C : cholestérol à lipoprotéines de basse densité

Sources :

1. World Health Organization : Noncommunicable Diseases (NCD) Country Profile Luxembourg [Internet]. [Publication 2018 ; consulté Février 2021]. Disponible sur : https://www.who.int/nmh/countries/2018/lux_en.pdf
2. Mach F et al. ESC Scientific Document Group. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188.
3. Boren J et al. Eur Heart J. 2020 ; 0 : 1-28.
4. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388.
5. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 28(6) : 824-835.



COVID-19 et Obésité: éléments à prendre en considération

La population mondiale fait face aujourd'hui à deux défis majeurs et concomitants de santé publique, la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et l'obésité. La situation est d'autant plus alarmante que l'obésité semble augmenter la sévérité de la COVID-19. Toutefois, la relation entre obésité et sévérité de la COVID-19 est plus complexe qu'une simple association avec le poids ou l'indice de masse corporelle (IMC).

Hanan Samouda, PhD, Department of Population Health, Luxembourg Institute of Health

En particulier, l'obésité a précédemment été associée à une faible mortalité relative au syndrome de détresse respiratoire aiguë (ARDS), ce dernier étant pourtant une comorbidité fatale de la COVID-19.

Ceci est peut-être dû à l'*obesity paradox*, impliquant que l'obésité peut être protectrice contre l'inflammation et peut augmenter les taux de survie dans le syndrome de détresse respiratoire aiguë, alors que le poids normal peut augmenter la mortalité associée.

L'*obesity paradox* a d'abord été observé en cardiologie, où les patients avec

un IMC élevé ayant eu un premier accident cardiaque avaient un meilleur pronostic en termes de morbi-mortalité, comparé aux patients ayant un IMC bas.

Le paradoxe de l'obésité

En relation avec l'*obesity paradox*, les individus ayant une «*metabolically healthy obesity*» (MHO) ou un «*metabolically healthy overweight*» (MHOV) présentent des valeurs élevées d'IMC mais une absence d'anomalies dans les profils inflammatoire, glycémique, lipidique, de tension artérielle et des adipokines, en comparaison avec les

individus ayant une «*metabolically unhealthy obesity*» (MUO) ou un «*metabolically unhealthy overweight*» (MUOV). Les individus ayant un «*metabolically unhealthy normal weight*» (MUNW) présentent des valeurs basses d'IMC mais les mêmes anomalies cardiométaboliques présentes chez les personnes avec MUO ou MUOV.

En particulier, les individus ayant une MUO, un MUOV ou un MUNW présentent un risque augmenté de développer des maladies métaboliques et cardiovasculaires, différentes formes de cancer (notamment cancer du sein et colorectal), ainsi que des maladies neurologiques et psychiatriques (dépression, maladie d'Alzheimer), et peuvent être à l'origine de la sévérité de la COVID-19 dû à la nature de leur profil cardiométabolique.

Lien avec l'infection aiguë

L'*obesity paradox* a été associé non seulement avec les maladies chroniques, mais également avec l'infec-

Relaxine

Troubles de l'endormissement
Troubles du sommeil
Nervosité¹ Anxiété^{1,2}



RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Relaxine comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE QUANTITATIVE** : Extrait hydroalcoolique (36,3 % V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis* L. radix) (2,25 - 3,6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration** Posologie : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique** : Relaxine ne doit pas être utilisée chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration Voie orale **4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. **Population pédiatrique** : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement** Grossesse et Allaitement : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. **Fertilité** : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. **4.8. Effets indésirables** : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables suspects** : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Villa Louvain - Allée Marconix L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** - Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis* L. radix). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valériénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérience animale (souris) a révélé une action étonnamment centrale spécifique de l'acide valériénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** **6.1. Liste des excipients** : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités** : Sans objet. **6.3. Durée de conservation** : 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons) ou de 30 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : info@trenker.be **8. NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : 1997/20903 9. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. CONDITIONS DE DELIVRANCE** : délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 01/2018. DATE D'APPROBATION DU TEXTE** : 02/2018.

«L'accumulation de la graisse viscérale était significativement associée avec les formes sévères de la COVID-19.»

tion aiguë. Notamment, presque 3000 patients avec infection sévère de la peau et des tissus mous avaient présenté des taux de mortalité intra-hospitalière significativement plus bas que les patients ayant un poids normal et la même infection (2006–2010).

L'obésité a aussi été significativement associée avec une mortalité réduite de 30 jours chez des patients ayant contracté une pneumonie après une infection par la grippe A (H1N1) de 2009, comparés aux patients avec poids normal, dans une étude de plus de 1000 participants. Ces données soulignent la nécessité d'investiguer le rôle joué par l'obésité paradox dans la sévérité de la COVID-19. Les données publiées seraient plutôt en

faveur du rôle significatif joué par les anomalies cardiométaboliques présentes dans les phénotypes MUO, MUOV et MUNW, indépendamment du statut pondéral.

Les individus ayant une MUO, un MUOV ou un MUNW ont également une accumulation de graisse ectopique, en particulier un excès de graisse viscérale, qui a été précédemment mis en avant comme facteur de risque majeur de développer un diabète de type 2, des maladies cardiovasculaires, cancer, dépression et démence.

Risque d'admission en soins intensifs

Une étude récente a par ailleurs démontré que l'accumulation de la graisse viscérale était significativement associée avec les formes sévères de la COVID-19, ce qui augmentait significativement le risque d'être admis dans les unités de soins intensifs pour la COVID-19 et de nécessiter une ventilation mécanique.

La graisse viscérale libre, de manière répétée, des cytokines pro-inflammatoires dans la veine porte, entraînant inflammation chronique, diminution de la sensibilité à l'insuline et développement de différentes comorbidités, tels que les maladies cardio-métaboliques et le cancer.

En outre, l'abondance de cytokines pro-inflammatoires présentes dans le tissu adipeux viscéral entraîne des lésions endothéliales, notamment dans les veines et les artères, mais également au niveau des alvéoles pulmonaires, ce qui augmente les complications de l'infection par le coronavirus 2 du syndrome respiratoire aigu sévère (SARS-CoV-2).



¹ au coucher
² Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil : Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

Choc cytokinique

Un état pro-inflammatoire persistant mène notamment à un syndrome de libération des cytokines, ou choc cytokinique (*cytokine storm*), résultant d'une réaction excessive du système immunitaire caractérisée par des concentrations élevées de cytokines circulantes (interleukin-1 beta, IL-6, TNF- α), associées au développement de l'obésité viscérale.

Le *cytokine storm* est une complication commune des maladies respiratoires dues aux infections par coronavirus, en particulier le syndrome respiratoire aigu sévère (SARS), le Coronavirus du syndrome respiratoire du Moyen-Orient (MERS) et le SARS-CoV-2.

Par ailleurs, l'*Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) a été associé au cytokine storm et à la sévérité de la COVID-19. En effet, le SARS-CoV-2 utilise l'ACE2 comme hôte récepteur fonctionnel pour envahir et infecter les cellules humaines via ses protéines de pointe S1 (S1 spike proteins), en se reproduisant dans le matériel génétique existant.

L'*Angiotensin-converting enzyme 2* (ACE2) est particulièrement abondant dans les adipocytes viscéraux. Il joue un rôle important dans les processus inflammatoires associés à l'accumulation de la graisse viscérale et paraît être aussi impliqué dans les complications associées à la *metabolically unhealthy obesity*, en particulier l'hypertension.

Graisse viscérale

Une estimation simple et précise de la graisse viscérale peut être obtenue avec les modèles anthropométriques précédemment développés par le Dr Samouda du groupe de recherche «NutriHealth» du «Department of Population Health» au Luxembourg Institute of Health (LIH), en collaboration



«La coexistence de la COVID-19 et de l'obésité viscérale constitue un considérable défi de santé publique qui doit être pris en considération.»

avec le Dr Frédéric Dadoun, médecin chef du service d'Endocrinologie-diabétologie au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL):

- Chez la femme: Graisse viscérale (cm^2) = $(2.15 \times \text{tour de taille}) - (3.63 \times \text{tour de cuisse proximale}) + (1.46 \times \text{âge}) + (6.22 \times \text{IMC}) - 92.713$
- Chez l'homme: Graisse viscérale (cm^2) = $(6 \times \text{tour de taille}) - (4.41 \times \text{tour de cuisse proximale}) + (1.19 \times \text{âge}) - 213.65$

130 cm^2 de graisse viscérale constitue le seuil de risque critique associé à l'augmentation des maladies cardiovasculaires.

Ces outils ont été validés dans la cohorte *National Health and Nutrition Examination* (NHANES), chez plus de 10.000 participants suivis pendant 20 ans, comme étant les meilleurs prédicteurs du risque cardiometabolique et de la mortalité précoce (cardiovasculaire, par cancer et toutes causes confondues), lorsque les imageries

biomédicales de référence ne sont pas disponibles.

En conclusion, la coexistence de la COVID-19 et de l'obésité constitue un considérable défi de santé publique qui doit être pris en considération. L'association entre l'obésité et la COVID-19 est plus complexe qu'une simple association avec le poids.

L'hétérogénéité de la composition corporelle, notamment l'accumulation de la graisse viscérale, les anomalies cardio-métaboliques indépendantes du statut pondéral, l'inflammation chronique et les processus associés comme le *cytokine storm* et l'expression de l'ACE2 contribuent significativement à la sévérité de la COVID-19.

Une meilleure définition de l'obésité devrait aider à mieux diagnostiquer et prendre en charge les individus à risque. Ceci permettra de mieux prévenir la sévérité de la COVID-19, mais également d'autres maladies, tant infectieuses que chroniques. ■

AUTOMATISÉ POUR STABILISER PLUS FACILEMENT LA GLYCÉMIE*^{1,2,3}

Le système de pompe à insuline MiniMed™ 780G

règle automatiquement l'insuline
basale et dispose d'un dispositif
qui corrige le dosage

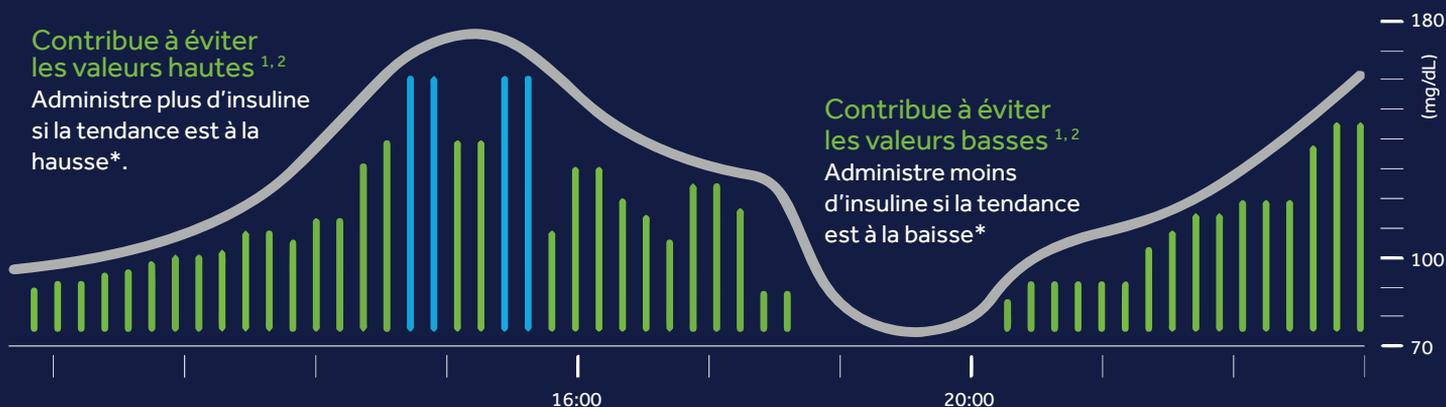
La technologie SMARTGUARD™ contribue à éviter les valeurs hautes et basses^{1,2}

Contribue à éviter
les valeurs hautes^{1,2}

Administre plus d'insuline
si la tendance est à la
hausse*.

Contribue à éviter
les valeurs basses^{1,2}

Administre moins
d'insuline si la tendance
est à la baisse*.



Les valeurs hautes sont corrigées rapidement, avant qu'elles ne se produisent^{1,2}

Dosage ajusté et microcorrigé automatiquement jusqu'à toutes les 5 minutes*.

● Taux de glucose (mg/dL) ● Insuline basale ● Bolus d'auto-correction

Pour en savoir plus :
www.medtronic-diabetes.be

* En comparaison avec le système MiniMed™ 670G. Référez-vous au guide utilisateur du système - Fonctionnalité SmartGuard™. Nécessite certaines interactions de la part de l'utilisateur.

1. Carlson, A.L. et al. 97-P- Safety and glycaemic outcomes of the MiniMed™ AHCL System in subjects with T1D. 80th ADA International Conference, June 2020, Chicago

2. Collyns O. et al. 199-OR- Improved glycaemic Outcomes with MiniMed™ AHCL Delivery. 80th ADA International Conference, June 2020

3. Battelino T. et al. Diabetes Care 2019, 42(8): 1593-1603

4. ADA Guidelines <https://www.diabetes.org/a1c>

Pour en savoir plus sur le mode d'emploi, les indications, les contre-indications, les avertissements, les précautions et les effets indésirables potentiels, consultez les manuels du dispositif.

UC202107363LB ©2020 Medtronic. Tous droits réservés Medtronic. Ne pas distribuer en France. Le logo Medtronic et Further, Together sont des marques commerciales de Medtronic.



Medtronic
Further, Together

Quel(s) lien(s) entre santé, traumatisme et modèles d'attachement chez l'enfant ?



Le webinaire «Santé, traumatisme et attachement» organisé le 3 mars dernier par le Centre Pierre Janet de l'Université de Lorraine, en partenariat avec la Ville de Thionville, rencontra un franc succès. Revenons sur l'exposé du Dr Michel Silvestre, spécialiste mondialement reconnu dans le domaine de la psychothérapie familiale.

Céline Buldgen

Il existe différents types de traumatisme. Le **trauma simple** (type 1) intervient suite à un événement qui se produit dans la vie quotidienne (exemples: un enfant est mordu par un chien, il est renversé par une voiture en allant sur le chemin de l'école et est légèrement blessé...). Le **trauma multiple** (type 2) intervient dans un contexte d'événements répétitifs (exemples: série d'accidents, décès dans la famille qui se suivent...). Le **trauma complexe** (type 3) est quant à lui lié à des traumatismes qui s'observent très tôt dans le développement de l'enfant, notamment suite à de la violence domestique.

Dr Silvestre: «Par le passé, le trouble de stress post-traumatique a longtemps été associé aux traumatismes vécus

par les militaires pendant la guerre. Aujourd'hui, le trauma est devenu une question majeure de santé publique. Et le problème n'est pas tant le fait de se faire agresser dans la rue, le problème ce sont toutes les agressions intra-familiales (violence domestique, abus sexuels...) qui peuvent avoir lieu dans la vie quotidienne.»

Il ajoute: «Je recommande vivement la lecture du livre de Bessel van der Kolk «Le corps n'oublie jamais rien»: le cerveau, l'esprit et le corps dans la guérison du traumatisme» (Albin Michel). Il montre toute l'importance de cette pensée contextuelle entre le cerveau, l'esprit et le corps. Cet ouvrage vient vraiment assoir la notion de traumatisme et le type de travail que l'on peut faire avec les patients.»

Un trauma ordinaire majeur: la violence domestique

Selon l'OMS (septembre 2010): «(...) le facteur de risque principal de subir ou de commettre des violences domestiques et sexuelles est d'avoir subi des violences dans l'enfance.»

«On découvre dans cette phrase un élément important qui est celui de la transmission. Les enfants qui ont été victimes de violence vont être «abîmés» et peuvent - à moins qu'il y ait un facteur de résilience - être à risque de répéter des blessures et des comportements inappropriés.», commente le Dr Silvestre.

Environ 700 enfants par an meurent des suites de violence soit 2 enfants/jour (en France, chiffres de 2020). Dr Silvestre: «Or, on n'entend pas parler de ces enfants qui meurent. C'est cela un trauma ordinaire. On a l'impression que c'est normal...»

Traumatismes psychiques

On peut définir un traumatisme psychique comme étant une situation de

«Un trauma désorganise les stratégies d'attachement entre l'enfant et l'adulte.»

Dr Michel Silvestre

danger dans la vie quotidienne de l'enfant qui crée une blessure psychique.

Ce qu'il faut retenir:

- Cette blessure peut se cicatriser ou pas.
- Elle peut s'infecter et envahir la pensée. Dr Silvestre: «*La blessure vient complètement geler la pensée de l'enfant, avec une forme de réduction du fonctionnement cérébral. L'enfant va donc avoir des difficultés pour se socialiser, pour apprendre, etc.*»
- Elle peut se réveiller à certains moments spécifiques du développement (lors de moments particuliers que l'on appelle «cycles de vie»: l'entrée au lycée, les premières relations sexuelles, etc).
- Elle laisse une trace qui ne se voit pas immédiatement (handicap invisible), non-exprimée verbalement mais souvent montrée par des comportements (jeux traumatiques répétitifs dans lesquels l'enfant réactive et rejoue des situations de blessures). Dr Silvestre souligne: «*En tant que clinicien, il est important que nous soyons de plus en plus attentifs à ce que les enfants nous montrent par leur comportement plutôt que par ce qu'ils nous disent.*»
- Elle se transmet de génération en génération.

Traumatisme et blessure du lien d'attachement

L'attachement est un lien entre l'enfant et le parent/donneur de soin (mère et père...). Le lien d'attachement est une boussole interne de la régulation émotionnelle de l'enfant. Il permet à l'enfant d'entrer en relation avec d'autres personnes. Gardons à l'esprit que le lien d'attachement est impacté par le traumatisme, en particulier lors de situations de violence

domestique et aujourd'hui avec la COVID. De plus, il permet de digérer plus ou moins facilement le traumatisme (en fonction de la qualité du lien d'attachement plus ou moins secure). Mais, en aucun cas, il ne permet de prévenir le traumatisme...

Un trauma actuel: la COVID

Dr Silvestre: «*La pandémie de COVID-19 est potentiellement traumatique pour les enfants. De plus en plus d'enfants montrent à l'heure actuelle des symptômes anxio-dépressifs, en raison de la distanciation sociale et du port du masque qui viennent abîmer le lien d'attachement. S'ajoute aussi la peur pour l'enfant de voir l'un de ses grands-parents décéder tout seul à la maison ou dans un home.*»

Suite à la crise sanitaire, on observe une perte de stabilité émotionnelle des parents: ils s'énervent, se disputent beaucoup, se battent, cassent des objets... Cette violence familiale a augmenté. À cela s'ajoute une perte de l'autonomie et de la liberté d'explorer... sans savoir quand cette privation de liberté va finir.

On observe aussi une perte du sentiment de paix, de sécurité. Or, les enfants sont des «éponges émotionnelles». Ils sont attentifs aux émotions des adultes, aux images à la TV et aux discours. Leur sécurité est fragilisée, abîmée. Les parents font face à des soucis financiers. Est-ce qu'ils pourraient tomber malade en retournant au travail ? On observe la perte du bouclier familial de protection...

L'insécurité est liée à différentes peurs: peur du virus, du vaccin, peur de mourir, peur du futur, peur de ne pas savoir, peur pour les grands-parents.



Il faut savoir que, après un trauma, la partie pré-frontale qui devrait réguler le cerveau émotionnel chez l'enfant ne fonctionne plus... On voit apparaître alors chez l'enfant deux réponses comportementales face au trauma avec des racines neuro-biologiques différentes (Perry, 1995):

- L'hyperexcitabilité, hyperactivité, distractibilité, concentration faible
- L'hypoexcitabilité, évitement passif, déni, soumission, sidération

Le répertoire de réponses de l'enfant face aux stimuli de la vie quotidienne est inapproprié. Cela se traduit par de la dysrégulation émotionnelle: peur, phobie, angoisse, cauchemars, manque de confiance en soi, pensées irrationnelles: «Je suis nul», «Je n'ai pas de valeur», etc.

Mais aussi par des symptômes physiques/somatiques: obésité, anorexie, scarification, toxico-dépendance...

Traitement du trauma

Le traitement d'un traumatisme est à la fois familial et individuel... La sécurité ce n'est pas seulement l'absence de danger mais c'est aussi la présence de liens. «*Quand il y a un trauma, il y a une absence de sécurité, surtout si le trauma est intra-familial. L'enfant ne peut donc plus être sécurisé par des liens intra-familiaux. C'est pourquoi on évoque des situations dramatiques en terme de santé mentale. Lorsque la violence est au sein de la famille, tout le système familial est «cancérisé», l'enfant ne peut plus se réguler.*», affirme le Dr Silvestre.

Parler et passer du temps ensemble constitue la base du traitement:

- pour comprendre ce qui se passe,
- pour aider à mentaliser pour réduire l'anxiété et les soucis,
- pour digérer l'impact traumatique de cette crise,
- pour cicatriser ensemble.

L'idée est de développer la résilience individuelle et familiale.

La famille une ressource... mais...

Les parents ont un effet de bouclier de protection face à un trauma. Depuis WWII, les études ont montré que les parents sont la meilleure ressource pour l'enfant au niveau de la régulation émotionnelle et interpersonnelle.

Mais aussi lieu de tous les dangers:

- 80% de tous les événements traumatiques ont lieu avant l'âge de 20 ans (Paolo 9 ans «...avec ce qu'il m'a fait, je peux faire d'autres images...»),
- les événements traumatiques dans l'enfance ont un effet majeur sur la santé future de l'adulte.

D'où l'importance de la recherche d'expériences d'enfance défavorables (*Adverse Childhood Experience* - ACE).

Différentes catégories de dysfonctionnement domestique chez les en-

«Gardons à l'esprit que le voyage de la vie, ce n'est pas seulement où on veut aller mais avec qui on va voyager.»

Dr Michel Silvestre

fants victimes de maltraitance (*Adverse Childhood Experience*, Felitti & Anna; Etude sur 17 421 adultes) ont été mises en exergue: violence émotionnelle, violence physique, violence sexuelle, vivre avec un toxicomane, vivre avec un membre de la famille atteint d'une maladie mentale, être témoin de violence sur sa mère, membre du ménage incarcéré, séparation ou divorce des parents, négligence émotionnelle, négligence physique.

«*Ces catégories ACE sont beaucoup plus courantes que reconnues.*», tient à préciser le Dr Silvestre.

Traitement individuel: thérapie EMDR

L'approche de l'EMDR (*Eye Movement Desensitization and Reprocessing* - désensibilisation et retraitement par les mouvements oculaires) a été découverte en 1987 par Francine Shapiro. Sa première publication sur le traitement de personnes victimes de psycho-traumatismes date de 1989. La première formation a été organisée en France en 1994 à Aix-en-Provence.

La thérapie EMDR s'avère efficace pour le traitement des traumatismes majeurs (attentat, accident, comportements de violence familiale...) ainsi que le traitement des traumatismes «mineurs» de la vie quotidienne (chocs émotionnels, moquerie, éléments répétitifs qui déstabilisent et ébranlent).

Cette approche est aujourd'hui reconnue scientifiquement:

- 24 études randomisées, contrôlées,
- 6 méta-analyses,
- recommandée par:
 - L'OMS (2013) pour le traitement de TSPT

- Le rapport de l'évaluation des psychothérapies de l'INSERM (2004) et la Haute Autorité de Santé, HAS (2007)
- Le *National Institute for Clinical Excellence*, NICE (GB - 2005)
- L'*American Psychiatric Association* (2004) pour le traitement des syndromes de stress post-traumatique
- L'*International Society for the Treatment of Traumatic Stress* (2000) ■

Thérapie EMDR, une thérapie intégrative

- Thérapie d'Intégration des cognitions, émotions, et sensations autour du souvenir traumatique.
- Pourquoi ? Le trauma bloque l'intégration et le traitement des différents niveaux de perception cognitive, émotionnelle et sensorielle.
- Information traumatique est stockée sous forme brute non digérée -> Le passé reste présent.
- Une fois intégrés, les souvenirs traumatiques perdent leur capacité d'inclure des phénomènes d'intrusion ou des réponses émotionnelles incontrôlées. (Janet, 1889)
- Trois volets dans le tableau clinique et le traitement:
 - Les événements passés qui ont fait le lit de la pathologie
 - Les situations perturbantes actuelles
 - Les difficultés futures
- Intègre des éléments d'autres approches psychothérapeutiques: livre association/psychodynamique, TCC, hypnose, thérapie systémique...

Vyndaqel 61mg is the first **REIMBURSED³** treatment for wild-type or hereditary transthyretin amyloidosis with cardiomyopathy (ATTR-CM)¹

Vyndaqel 61mg
H.U. € 12.495 public price³

ATTR-CM IS LIFE-THREATENING²

ORAL VYNDAQEL CAN HELP IMPROVE THE SURVIVAL OF PATIENTS¹

- A reduction in all-cause mortality and cardiovascular-related hospitalisation²
- The frequency of adverse events in patients treated with VYNDAQEL was similar to placebo¹
- Prescribe oral vyndaqel once-daily¹

Finally, there's a chance to give your patients more of what matters most.

REIMBURSED



Vyndaqel[®]
(tafamidis)

H.U. = hospital usage
Please consult the SmPC for information related to the safety of this product.

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

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Vyndaqel 61 mg soft capsules. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each soft capsule contains 61 mg of micronized tafamidis. **Excipient with known effect:** Each soft capsule contains no more than 44 mg of sorbitol (E 420). **PHARMACEUTICAL FORM:** Soft capsule. Reddish brown, opaque, oblong (approximately 21 mm) capsule printed with "VYN 61" in white. **CLINICAL PARTICULARS:** **Therapeutic indications:** Vyndaqel is indicated for the treatment of wildtype or hereditary transthyretin amyloidosis in adult patients with cardiomyopathy (ATTR-CM). **Posology and method of administration:** Treatment should be initiated under the supervision of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. When there is a suspicion in patients presenting with specific medical history or signs of heart failure or cardiomyopathy, etiologic diagnosis must be done by a physician knowledgeable in the management of amyloidosis or cardiomyopathy to confirm ATTR-CM and exclude AL amyloidosis before starting tafamidis, using appropriate assessment tools such as: bone scintigraphy and blood/urine assessment, and/or histological assessment by biopsy, and transthyretin (TTR) genotyping to characterise as wildtype or hereditary. **Posology:** The recommended dose is one capsule of Vyndaqel 61 mg (tafamidis) orally once daily. Vyndaqel 61 mg (tafamidis) corresponds to 80 mg tafamidis meglumine. Tafamidis and tafamidis meglumine are not interchangeable on a per mg basis. Vyndaqel should be started as early as possible in the disease course when the clinical benefit on disease progression could be more evident. Conversely, when amyloid-related cardiac damage is more advanced, such as in NYHA Class III, the decision to start or maintain treatment should be taken at the discretion of a physician knowledgeable in the management of patients with amyloidosis or cardiomyopathy. There are limited clinical data in patients with NYHA Class IV. If vomiting occurs after dosing, and the intact Vyndaqel capsule is identified, then an additional dose of Vyndaqel should be administered if possible. If no capsule is identified, then no additional dose is necessary, with resumption of dosing the next day as usual. **Special populations:** **Elderly:** No dosage adjustment is required for elderly patients (≥ 65 years). **Hepatic and renal impairment:** No dosage adjustment is required for patients with renal or mild and moderate hepatic impairment. Limited data are available in patients with severe renal impairment (creatinine clearance less than or equal to 30 mL/min). Tafamidis has not been studied in patients with severe hepatic impairment and caution is recommended. **Paediatric population:** There is no relevant use of tafamidis in the paediatric population. **Method of administration:** Oral use. The soft capsules should be swallowed whole and not crushed or cut. Vyndaqel may be taken with or without food. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of SmPC. **Special warnings and precautions for use:** Women of childbearing potential should use appropriate contraception when taking tafamidis and continue to use appropriate contraception for 1-month after stopping treatment with tafamidis. Tafamidis should be added to the standard of care for the treatment of patients with transthyretin amyloidosis. Physicians should monitor patients and continue to assess the need for other therapy, including the need for organ transplantation, as part of this standard of care. As there are no data available regarding the use of tafamidis in organ transplantation, tafamidis should be discontinued in patients who undergo organ transplantation. Increase in liver function tests and decrease in thyroxine may occur (see "Interaction with other medicinal products and other forms of interaction" and "Undesirable effects"). This medicinal product contains no more than 44 mg sorbitol in each capsule. Sorbitol is a source of fructose. The additive effect of concomitantly administered products containing sorbitol (or fructose) and dietary intake of sorbitol (or fructose) should be taken into account. The content of sorbitol in medicinal products for oral use may affect the bioavailability of other medicinal products for oral use administered concomitantly. **Interaction with other medicinal products and other forms of interaction:** In a clinical study in healthy volunteers, 20 mg tafamidis meglumine did not induce or inhibit the cytochrome P450 enzyme CYP3A4. **In vitro** tafamidis inhibits the efflux transporter BCRP (breast cancer resistant protein) at the 61 mg/day tafamidis dose with $IC_{50}=1.16 \mu M$ and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of this transporter (e.g. methotrexate, rosuvastatin, imatinib) following a 61 mg/day tafamidis dose. Likewise, tafamidis inhibits the uptake transporters OAT1 and OAT3 (organic anion transporters) with $IC_{50}=2.9 \mu M$ and $IC_{50}=2.36 \mu M$, respectively, and may cause drug-drug interactions at clinically relevant concentrations with substrates of these transporters (e.g. non-steroidal antiinflammatory drugs, bumetanide, furosemide, lamivudine, methotrexate, oseltamivir, tenofovir, ganciclovir, adefovir, didanosine, zalcitabine). Based on *in vitro* data, the maximal predicted changes in AUC of OAT1 and OAT3 substrates were determined to be less than 1.25 for the tafamidis 61 mg dose, therefore, inhibition of OAT1 or OAT3 transporters by tafamidis is not expected to result in clinically significant interactions. No interaction studies have been performed evaluating the effect of other medicinal products on tafamidis. **Laboratory test abnormality:** Tafamidis may decrease serum concentrations of total thyroxine, without an accompanying change in free thyroxine (T4) or thyroid stimulating hormone (TSH). This observation in total thyroxine values may likely be the result of reduced thyroxine binding to or displacement from TTR due to the high binding affinity tafamidis has to the TTR thyroxine receptor. No corresponding clinical findings consistent with thyroid dysfunction have been observed. **Undesirable effects:** **Summary of the safety profile:** The safety data reflect exposure of 176 patients with ATTR-CM to 80 mg (administered as 4 x 20 mg) of tafamidis meglumine administered daily in a 30-month placebocontrolled trial in patients diagnosed with ATTR-CM. The frequency of adverse events in patients treated with 80 mg tafamidis meglumine was generally similar and comparable to placebo. The following adverse events were reported more often in patients treated with tafamidis meglumine 80 mg compared to placebo: flatulence [8 patients (4.5%) versus 3 patients (1.7%)] and liver function test increased [6 patients (3.4%) versus 2 patients (1.1%)]. A causal relationship has not been established. Safety data for tafamidis 61 mg are not available as this formulation was not evaluated in the doubleblind, placebocontrolled, randomised phase 3 study. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Federal Agency for Drugs and Health Products – Vigilance Department, Boîte Postale 97 - B-1000 Bruxelles Madou (website: www.fagg.be; e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be). **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgium. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/11/717/003 - EU/1/11/717/004. **DELIVERY:** On medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** October 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

1. SmPC VYNDAQEL[®]

2. Maurer MS, Schwartz JH, Gundapaneni B, et al. Tafamidis treatment for patients with transthyretin amyloid cardiomyopathy. N Engl J Med. 2018;379(11):1007-1016.

3. <https://cns.public.lu/fr/legislations/textes-coordonnes/liste-positive.html>

Les sulfonamidés au Luxembourg



Le Prontosil, ampoules et tube pour comprimés (Collection Dr Henri Kugener)



En ces temps de pandémie souvenons-nous des efforts réalisés pour combattre les maladies infectieuses. Les Allemands, tout fiers de leur pharmacie, en firent la preuve de la suprématie de leur race: „Die deutsche Medizin. (...) Nach dem Weltkrieg wurde dann von den Deutschen Domagk, Klarer und Mietzsch im Prontosil, einem Sulfonamid-Präparat, ein wirksames chemotherapeutisches Heilmittel gegen Kindbettfieber gefunden“ (Luxemburger Wort, 11 septembre 1943).

Dr Henri Kugener

Le Prontosil - la panacée contre la fièvre puerpérale. D'autres infections se virent combattues par ce médicament.

En 1989 nous lisons qu'un jeune homme luxembourgeois avait «avalé» du Prontosil en 1941: «Le lendemain matin, j'étais vraiment malade. Mes plaies suintèrent du pus et le médecin de famille décréta que je souffrais d'un empoisonnement du sang. Quand la police se présenta, ma mère put brandir un certificat plutôt dramatique. La fièvre ne baissa pas et je dus avaler un nombre impressionnant de Prontosil, le premier sulfamide de Bayer, qui colora mes urines en rouge et me laissa tout épuisé» (d'Letzeburger Land, 24 mars 1989).

Le point sur la découverte

En 1944 un article paru dans la presse luxembourgeoise faisait le point sur la découverte - un article archilong que je cite dans toute sa longueur pour le cas où quelqu'un s'intéresse vraiment à l'histoire de nos médicaments: «Heilende Farben. Von Dr. Ludwig Kühle. Die Begründung u. Entwicklung chemischer Heilmittel. Der Gedanke, Bakterien durch Farben unschädlich zu machen, lag nicht so fern, seitdem das Färben von Zellen zu den Hilfsmitteln der Mikroskopie gehörte. Dennoch erforderte die Auffindung geeigneter, die Erreger schwächender und die Körpergewebe nicht färbender Stoffe ebensoviel chemische

Erfahrung, wie Geduld und Glück, Tausende von Varianten der in Frage kommenden Farbstoffe mußten durchprobiert werden. Einer solchen Vereinigung von Forscherfähigkeit, Fachwissen und Glück verdankt die Welt auch die Erfindung der Sulfonamide, jener Gruppe chemischer Heilmittel, die heute in vielen Formen gegen eine große Zahl von Krankheiten angewendet werden und die für immer mit den Namen der deutschen Forscher Prof. Domagk, Dr. Klarer und Dr. Mietzsch verbunden sein werden. Der Entdeckung der neuen Mittel gingen Versuche von Prof. Domagk voraus, der die Vernichtung von Krankheitserregern durch verschiedenartige chemische Mittel im Tierversuch prüfte, während unabhängig von ihm die Chemiker Klarer und Mietzsch synthetische Farbstoffe, sogenannte Azo-Verbindungen zu dem gleichen Zweck herstellten. Die beiden Chemiker kamen dann auf den Gedanken, Stoffe der sogenannten Sulfonamidgruppe zu benutzen, da sie sich zum Färben von Zellen besonders eigneten, so daß man von ihnen auch besondere Heilwirkungen erwarten konnte. Mit diesen Stoffen

begann nun Prof. Domagk zu experimentieren. Immer wieder mußte er von seinen Mitarbeitern Änderungen im chemischen Aufbau verlangen, bis im Jahre 1932 der entscheidende Versuch gelang: an Mäusen mit Streptokokkeninfektion wurde die Heilwirkung eines Sulfonamidpräparats beobachtet. Ende 1935 bestätigte das Pasteurinstitut die Versuche von Prof. Domagk an 12 verschiedenen Stämmen von Streptokokken. Die weitere Entwicklung vollzog sich in raschem Tempo. Bald erkannten die Erfinder, daß nicht nur die Streptokokken, sondern nahezu alle Mitglieder der weitverbreiteten Familie der krankmachenden Kugelbakterien sich durch entsprechend abgewandelte Sulfonamide beeinflussen ließen. Immer neue Präparate wurden aus den älteren entwickelt. Um unerwünschte Nebenwirkungen im menschlichen Körper zu vermeiden, wurde die chemische Grundstruktur durch geschickte Abwandlung des Molekülaufbaus dem Zweck immer mehr angepaßt. Intensivere Schädigung der Krankheitserreger wurde mit möglichst großer Unschädlichkeit für den Kranken verbunden. In den Laboratorien der ganzen Welt arbeiteten schon nach wenigen Jahren Chemiker und Ärzte an der weiteren Vervollkommnung der neuen Heilmittel, deren Wirkung das Ideal einer Chemotherapie der Infektionskrankheiten plötzlich erreichbar erscheinen ließ. Vor einigen Jahren

konnte Professor Domagk vor den Mitgliedern der Berliner Medizinischen Gesellschaft in einem farbigen Film Versuche über ein neues Sulfonamidpräparat vorführen, das gegen Gasbrand- und Pararanschbranderreger wirksam ist. Kaninchen, die mit diesen Feinden aller Wunden geimpft worden waren, starben zu einem hohen Prozentsatz nicht, wenn sie einige Stunden nach der Infektion mit einem Sulfonamidpulver behandelt wurden, während die Kontrolltiere stets spätestens am zweiten Tage tot waren. Das bedeutete einen wichtigen Fortschritt für den Schutz gegen Wundinfektionen. Die neuen Präparate haben inzwischen ihre Bewährungsprobe in der Praxis bestanden und werden in steigendem Umfange eingesetzt, um verwundete Soldaten vor der Sepsis zu schützen und eine schon eingetretene Sepsis zu heilen. Natürlich kommt es auch hier, wie bei allen Heilmitteln und Heilmethoden, darauf an, daß sie rechtzeitig angewendet werden können. Daneben darf man nicht übersehen, daß kein chemisches Heilmittel, und sei es noch so wirksam, ohne die Mithilfe des Organismus auskommen kann. Manche Mißerfolge, die von der Wissenschaft ebenso registriert werden müssen wie die Erfolge, lassen sich aus einem Versagen der Verteidigungsmittel des Körpers erklären. Der chemische Stoff macht nämlich die Erreger nur reif für ihre Vernichtung, dieses selbst muß durch die Freßzellen des Körpers, die

Leucozyten und Histozyten besorgt werden. Eine Klärung der Wirkungsweise der Sulfonamide und gleichzeitig einen Hinweis auf eine künftig noch zielbewußtere Infektionsabwehr brachten Forschungen, die ursprünglich zu einem ganz anderen Zweck von Prof. Kühn und seinen Mitarbeitern durchgeführt worden waren. Den Ausgang bildete die Suche nach einem vermuteten Vitamin, das die Entwicklung der Milchsäurebakterien und damit die Käsebildung beeinflusst. Man hatte beobachtet, daß die Milch von Kühen, die vornehmlich mit Silofutter ernährt wurden, sich für die Hartkäsezubereitung weniger gut eignete, als die Milch von Kühen, die hauptsächlich Grünfutter erhielten. Es gelang Prof. Kühn und seinen Mitarbeitern, das unbekannte Vitamin zu finden, das den Namen H erhielt, entsprechend dem Brauch, Vitamine mit Buchstaben zu benennen. In einem mühseligen Aufbereitungsprozeß aus vielen Tonnen Hefe konnte der neue Stoff chemisch rein gewonnen und mit der schon lange bekannten Para-Aminobenzoesäure identifiziert werden. Es stellte sich nun weiter heraus, daß die Para-Aminobenzoesäure ein lebenswichtiger Wachstumsstoff nicht nur für die Milchsäurebakterien sondern für alle Kugelbakterien, auch für die krankmachenden Kokken, ist. Da gleichzeitig eine enge chemische Verwandtschaft zwischen der Para-Aminobenzoesäure und der Sulfonamiden besteht, lag es nahe, daraus



CITREX

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

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

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



auch die Wirkung dieser Heilmittel zu erklären. Kühn sprach dann auch die Vermutung aus, daß die Sulfonamide sich im Zellengerüst der Bakterien an die Stelle der Para-Aminobenzoensäure setzen und nun an ihrer Stelle nicht eine wachstumsfördernde, sondern eine wachstumshemmende Wirkung ausüben. Die Sulfonamide sind also für die Kugelbakterien Paravitamine. Der Schluß lag nun nicht fern, auch für andere Bakterienarten nach solchen „Paravitaminen“ zu suchen, eine Aufgabe, die der Heilmittelforschung der Zukunft vorbehalten ist. Gelingt es, auf diesem Wege weitere Erfolge zu erzielen, dann ist damit die Möglichkeit gegeben, noch planmäßiger als früher die Chemie im Kampf gegen die Infektionskrankheiten einzusetzen. Chemische Heilmittel gegen Volksseuchen, gegen die es heute noch kein spezifisches Heilmittel gibt, sind grundsätzlich nicht mehr unmöglich. Ob sie geschaffen werden, das ist wieder eine Frage der zähen Forschung und des Finderglücks» (Luxemburger Wort, 4 mai 1944).

En 1955 le prof. Fritz MIETZSCH vint à Luxembourg pour une conférence qu'il donna dans une salle du Casino de la rue Notre-Dame. «Am 30. April wird H. Professor Mietsch [sic] aus Eberfeld [sic] im großen Saal des Casinos über die Entwicklung der chemotherapeutischen Forschung sprechen. H. Prof. Mietsch, der von der Société des Sciences Médicales du Grand-Duché de Luxembourg eingeladen wurde, ist der Erfinder des Malariamittels Plasmochin sowie einer Reihe anderer Präparate gegen Fieber, Schmerz und Krämpfe. Weiter entdeckte er das Icoral, ein auf Kreislauf und Atmungszentrum sehr wirksames Präparat. Die populärste Entdeckung Prof. Mietschs ist jedoch das Prontosil, dem wenig später das Prontosil soluble folgte. Die Weiterentwicklung der Sulfonamid-Forschung, die in Eberfeld und später in fast allen pharmazeutischen Laboratorien der



Prof. Fritz MIETZSCH (1896–1958)

Welt erfolgte, ist so vielseitig, daß auf ihre Aspekte im Rahmen dieser Ankündigung nicht weiter eingegangen werden kann. Kein Ferventer der medizinischen Wissenschaften wird sich jedoch die interessanten Ausführungen des H. Prof. Mietsch entgegen lassen» (d'Letzeburger Land, 22 avril 1955).

«Professor Mietsch sprach in Luxemburg. Am 30. April hielt Herr Professor Mietsch vor einem größtenteils aus Medizinern zusammengesetzten Publikum in Luxemburg einen Vortrag, in welchem er am Beispiel der in den Farbenfabriken Bayer vollzogenen Entwicklungen die chemischen und medizinischen Arbeitsmethoden untersuchte, die zu den bekannten Erfolgen der chemotherapeutischen Forschung geführt haben. Im chemischen Teil wies er nach, daß die verwandtschaftlich scheinbar ohne inneren Zusammenhang stehenden Wirkstoffe weit mehr das Ergebnis folgerichtiger Entwicklungen sind, als man annehmen könnte. Die ersten Forschungen in Elberfeld bewegten sich durchaus noch im Geiste Ehrlichs

und führten zum Germanin. Ab 1923 setzten nach dem Bekanntwerden der chemischen Konstitution des Chinins die Bemühungen zur Schaffung synthetischer Malariamittel (Plasmochin, Afebrin, Resochin) ein, die sämtlich nach dem Vorbild des Chinins hergestellt sind. Durch ähnliche Synthesen wurde das gegen die Bilharziose, einer weitverbreiteten Tropenkrankheit, wirksame Miracil erhalten. Die Übertragung dieser Forschungsergebnisse auf das große Gebiet der Amino-azo-benzolfarbstoffe führte zu weiteren Chemotherapeutika, die durch Mitverwendung der Sulfonamidgruppe zu wirksamen Mitteln gegen Streptococceninfektionen wurden (Prontosil). Unter den Sulfonamiden zeichneten sich die Sulfathiazole besonders in ihrer Wirkung gegen Tuberkelbakterien aus. Die systematische Untersuchung ergab, daß für diese spezielle Wirkung die Sulfonamidgruppe nicht mehr notwendig war, sondern daß der Tbc-Effekt u.a. an den hierfür als Zwischenprodukte verwendeten Thiosemicarbazonen (z.B. Conteben) hing. Die Thiosemicarbazone bildeten wiederum die Grundlage für die Auffindung eines weiteren Tuberkulosemittels, des Isonicotinsäure-hydrasids (Neoteben). Auf tierexperimentellem Gebiet können die zahlreichen speziellen Versuchsanordnungen durch das bloße Wort nur ungenügend beschrieben werden. Es wurde deshalb ein Dokumentarfilm gezeigt, der für eine Reihe von Forschungsgebieten, z.B. bakterielle Infektionen (insbesondere Tuberkulose), Tropenkrankheiten (insbesondere Malaria und Bilharziose), Virusinfektionen und Carcinomforschung einen Begriff von den vielfältigen, dort angewendeten Testen und dem Umfang des hierzu nötigen technischen Stabes vermitteln soll» (d'Letzeburger Land, 6 mai 1955).

Le chimiste Fritz MIETZSCH mourut à Wuppertal-Elberfeld le 29 novembre 1958. ■

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



Atelier

Les Ateliers de Caroline

Caroline propose «Atelier pour ton beau visage». Tout comme en cuisine, de bons produits bien préparés donnent un bon résultat. Et votre corps le ressent bien et le vaut bien !

Lors de cet atelier, vous apprendrez à fabriquer:

- votre crème de jour au Coenzyme Q10,
- votre crème de nuit à l'acide de fruit,
- votre sérum à l'acide hyaluronique.

Vous pourrez personnaliser votre crème de jour avec une base d'ingrédients naturels et bio pour préserver la beauté et la santé de votre peau. Apprenez à composer votre formule en fonction de votre type de peau et de vos besoins.

Vous repartirez avec vos préparations dans des pots en verres réutilisables. Vous recevrez également par mail les recettes de l'atelier afin de pouvoir les refaire vous même.

Tous les ingrédients ainsi que le matériel sont fournis. L'objectif est d'avancer dans une démarche de développement durable et Caroline travaille uniquement avec des ingrédients naturels de qualité et bio dans la majorité des cas et quand cela est possible.

Infos: Dimanche 16 mai de 14h30 à 17h. Durée: ± 2h30. Prix: 50€
Pour les ateliers, maximum 10 personnes. En dessous de 6 personnes,

Les Ateliers de Caroline se réservent le droit d'annuler l'atelier.

D'Millen103

HuewelerstroossBiekerech, Distrikt Dikrech, L-8521 Luxembourg

Nature

Le Parc Merveilleux

Venez découvrir ou re-découvrir le Parc merveilleux de Bettembourg avec ses multiples activités et ses magnifiques pensionnaires à poils ou à plumes. Le parc merveilleux est le seul parc animalier au Luxembourg. On peut y voir deux pandas roux adorables, une magnifique aire de jeux pour les tout petits et de petites surprises que vous devrez découvrir par vous-mêmes.

Il est possible d'y admirer presque 200 animaux des cinq continents. Le Grand-duc d'Afrique, des lémuriens, le kéa, des dingos, des wallabys, l'émeu... mais également le loup arctique, le porc-épic indien, l'antilope cervicapre et quelques animaux de la ferme. Le parc s'agrandit régulièrement.

Les enfants adorent le mini zoo qui permet de rencontrer des animaux, de les toucher et de les nourrir. Les chèvres naines sont très dociles et adorent le contact avec les enfants. Le parc merveilleux est une jolie sortie toujours appréciée des petits et des grands.

Parc Merveilleux - Route de Mondorf - L-3260 Bettembourg - www.parc-merveilleux.lu



Concert

The Avener

The Avener, le producteur et DJ français s'est révélé au grand public avec le tube mondial *Fade Out Lines*. Véritable hymne électro, le titre figure même dans la playlist de Barack & Michelle Obama.

En effet, le niçois confirme son talent de producteur en 2015 avec son premier album *The Wandering of The Avener*, déjà certifié triple platine en France.

Ainsi, ses morceaux mêlant électro et pop lui permettent de collaborer avec les plus grands artistes, de Bob Dylan à Rodriguez en passant par Lana Del Rey ou Mylène Farmer.

Enfin, son dernier album *Heaven* est dans les bacs depuis janvier 2020.

En surfant sur la vague électro folk qui fait fureur, à l'instar des hits de Lykke Li/The Magician et Lilly Wood & The Prick/Robin Schulz sortis les années précédentes, The Avener a vu juste en misant sur le mélange des genres.

En première partie, retrouvez le DJ Jérémy Ka, animateur chez Direct FM. Il joue quelques sets régulièrement dans les clubs de la région. Venez le découvrir...

Vendredi 22 octobre 2021 au CHAPITO du Casino 2000 de Mondorf-les-Bains - Ouverture 21h, concert 22h - Tarif: 30 euros. www.casino2000.lu

La préparation mentale

L'auteur

Après avoir occupé durant une vingtaine d'années différents postes à responsabilités, riches d'enseignements dans le monde de l'entreprise; David Sensiquet a pris conscience que son épanouissement dans le travail était ailleurs.

Aussi, après une introspection personnelle est venue la nécessité d'oser le changement et de se recentrer sur des essentiels.

Ce déclic lui a permis de prendre une nouvelle orientation professionnelle dans la continuité de ses valeurs davantage centrées sur l'humain.

L'ouvrage

A travers ce livre, David Sensiquet, présente de manière pratique, simple et concrète, un ensemble d'approches, de techniques et de conseils sur la Préparation Mentale.

Cet ouvrage propose une vision à 360° de la préparation mentale, abordable pour tous, permettant au lecteur de découvrir ce vaste et passionnant domaine. David s'adresse à tous... jeune ou plus âgé, futur sportif ou pas, sportif amateur ou sportif professionnel. Au terme du livre, le lecteur trouvera certainement les réponses à ses interrogations et à sa curiosité, mais aussi des clefs ouvrant les portes d'un mental performant, source de réussite et de bien-être ! ■



Destin d'un homme remarquable

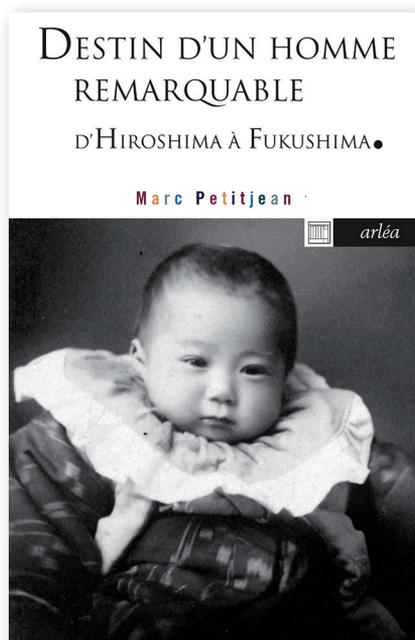
L'auteur

Marc Petitjean a la force de ses émotions et de ses admirations. Après sa merveilleuse enquête sur Frida Kahlo (*Le Cœur*, Arléa, 2019) et son amitié déclarée à un peintre de kimono (*L'Ami japonais*, Arléa, 2020), il s'attache ici au portrait d'un homme remarquable : le docteur Hida.

L'ouvrage

Shuntaro Hida fut un témoin essentiel et actif de l'explosion de Hiroshima. Il restera pendant plus de soixante ans le médecin des irradiés et il s'est battu avec une force remarquable toute sa vie pour dénoncer le mensonge atomique, protégé par le secret-défense, et faire reconnaître les ravages de l'atome, la réalité accablante de sept décennies de nucléaire militaire et civil au Japon, et les droits des victimes, notamment celles utilisées comme cobayes.

Face au silence complice des politiques et des industriels, depuis Hiroshima et jusqu'à Fukushima, sa frêle silhouette presque centenaire, et fa-



rouchement déterminée, reste une figure exemplaire.

L'auteur dit clairement que «les Japonais privilégient le lien, la solidarité et l'entraide au détriment de leurs droits individuels. Et cette absence de conscience des droits de l'homme au-

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > *La préparation mentale* de David Sensiquet
- > *Destin d'un homme remarquable* de Marc Petitjean

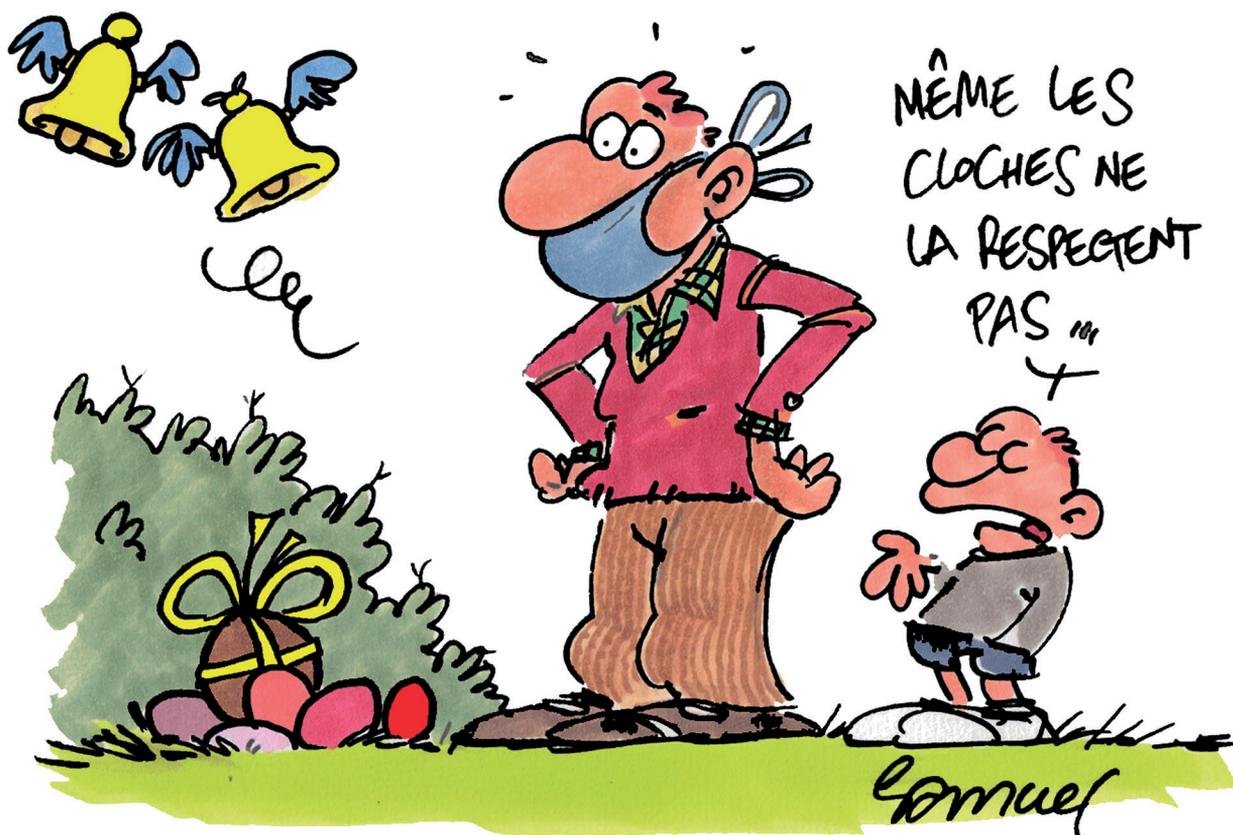
Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu



rait permis aux politiciens et à ceux qui défendent l'industrie nucléaire d'en profiter largement.» L'objectif du Docteur Hida était d'éveiller la conscience qui dort en chacun de nous afin de parler des droits de l'homme.

Ce livre est un témoignage poignant, révoltant car empreint d'une bien triste réalité. ■

LA DISTANCIATION EXPLIQUÉE AUX PARENTS



N°134 AVRIL 2021
Semper
LUXEMBOURG



Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, Dr J. Cimino, Dr H. Kugener,
H. Samouda

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



RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ 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 Trelegy Ellipta 92 mcg/55 mcg/22 mcg/22 mcg/22 mcg, poudre pour inhalation en récipient unique - EU/1/17/236/002 - EU/1/17/236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour les pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03GAL03. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umécidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorate). Chaque récipient unique contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 65 microgrammes d'umécidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorate). Excipient à effet notoire : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydraté). INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un anticholinergique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet) pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations. POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION Posologie Adultes La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegy Ellipta 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En

cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. Populations spécifiques Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique 4). Mises en garde spéciales et précautions d'emploi a) Population pédiatrique Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. Mode d'administration Voir rubrique 4.1. Les instructions pour l'utilisation du dispositif : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) Préparation de la dose à inhaler La couverture ne devra être ouverte que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser la couverture vers les poignées jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est ainsi prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer que la dose est prête à être délivrée. Si le compteur de doses ne se déclenche pas dès le clic il ne délivrera pas de dose et devra être rapporté au pharmacien. b) Comment prendre le médicament Tenir l'inhalateur éloigné de la bouche et aspirer autant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'émission avec les doigts pendant l'utilisation. Inspirer profondément et régulièrement, puis retenir son souffle aussi longtemps que possible (pendant au moins 3-4 secondes). Retirer l'inhalateur de la bouche. Expirer lentement et doucement. Il est possible de ne ressentir ni le produit, ni son goût, même si l'inhalateur est utilisé correctement. L'embout buccal peut être nettoyé à l'aide d'un tissu sec avant de fermer la couverture. c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche Faire glisser la couverture à son maximum vers le haut, jusqu'à ouvrir l'embout buccal. Se rincer la bouche avec de l'eau après avoir utilisé l'inhalateur, sans l'avaloir afin de réduire le risque d'irritation/douleur au niveau de la bouche ou de la gorge. Pour plus d'information concernant la manipulation de l'inhalateur, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. CONTRE-INDICATIONS Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI Asthme Trelegy Ellipta ne doit pas être utilisé chez les patients présentant un asthme, car il n'a pas été étudié dans cette population de patients. Trelegy n'est pas destiné au traitement des épisodes aigus Il n'existe pas de données cliniques concernant l'utilisation de Trelegy Ellipta dans le traitement des épisodes aigus de bronchospasme ou d'exacerbation aiguë de la BPCO (en tant que traitement de secours). Aggravation de la BPCO Une augmentation de la consommation de bronchodilatateurs de courte durée d'action pour soulager les symptômes peut indiquer une détérioration du contrôle de la maladie. En cas d'aggravation de la BPCO au cours du traitement par Trelegy Ellipta, l'état clinique du patient, ainsi que le traitement de la BPCO devront être réévalués. Les patients ne doivent pas arrêter le traitement par Trelegy Ellipta sans avis médical car les symptômes pourraient réapparaître à l'arrêt du traitement. Bronchospasme paradoxal L'administration de furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol peut entraîner un bronchospasme paradoxal, se manifestant par la survenue de sifflements et d'un essoufflement immédiat après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et un traitement alternatif doit être envisagé à besoin. Effets cardiovasculaires Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'antagonistes des récepteurs muscariniques tels que l'umécidinium ou de médicaments symptomatiques tels que le vilanterol. Par conséquent, Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une maladie cardiovasculaire non contrôlée ou pouvant engager le pronostic vital. Insuffisance hépatique La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère et traités par Trelegy Ellipta. La survenue d'événements indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. Effets systémiques liés à la corticothérapie Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses ou long cours. Cependant, la probabilité de survenue de ces effets reste beaucoup plus faible qu'avec une corticothérapie orale. Troubles visuels Des troubles visuels peuvent apparaître lors d'une corticothérapie par voie systémique ou locale. En cas de vision floue ou d'apparition de tout autre symptôme visuel au cours d'une corticothérapie, un examen ophtalmologique est requis à la recherche notamment d'une cataracte, d'un glaucome, ou d'une lésion plus rare telle qu'une choriorétinopathie sévère centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. Pathologies associées Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyroïdite, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta-adrénergiques. Trelegy Ellipta doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. Agilité anticholinergique Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant un glaucome à angle fermé ou des antécédents de rétention urinaire. Il conviendra de les informer des signes et symptômes évocant un glaucome à angle fermé et de l'importance d'arrêter Trelegy Ellipta et de contacter immédiatement un médecin en cas de tels symptômes apparaissant. Pneumonie chez les patients présentant une BPCO Une augmentation de l'incidence de cas de pneumonie, ayant ou non nécessité une hospitalisation, a été observée chez les patients présentant une BPCO et recevant une corticothérapie inhalée. Bien que cela ne soit pas formellement démontré dans toutes les études cliniques disponibles, ce risque semble augmenter avec la dose de corticoïde administrée. Les données disponibles ne permettent pas de considérer que le niveau de risque de survenue de pneumonie varie en fon-

TRELEGY Ellipta	Prix public (TVA incl.)
92/55/22 mcg 1 x 30 doses	60,27 €
92/55/22 mcg 3 x 30 doses	157,62 €

ction du corticostéroïde inhalé utilisé. Il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'éviter un éventuel début de pneumonie, les symptômes pouvant s'apparenter aux manifestations cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie. Hypotension Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hypotension significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est généralement transitoire et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegy Ellipta, aucun effet ciné-quantitatif significatif de type hypotension n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegy Ellipta est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hypotension. Hypertension Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hypertension transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cinéquantitatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol. Il convient d'en tenir compte lors de la prescription chez des patients diabétiques. À l'initiation du traitement par Trelegy Ellipta, la glycémie sera plus étroitement surveillée chez les patients diabétiques. Excipients Ce médicament contient des lactoses. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en

lactase ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. EFFETS INDÉSIRABLES Résumé du profil de tolérance Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). Liste tabulée des effets indésirables Le profil de tolérance de Trelegy Ellipta a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques ou cours desquelles 511 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines minimum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines minimum, avec comparateur actif (étude CTU16853, FULF1). Les seconds études comprennent des données de sécurité issues de 527 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 microgrammes plus umécidinium (55 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTU16855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables différaient en fonction des études, la fréquence la plus élevée a été retenue pour figurer dans le tableau ci-dessous. Les effets indésirables rapportés au cours de ces études cliniques sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes selon la classification classe de système d'organes MedDRA. La fréquence des réactions indésirables est définie selon les conventions suivantes : très fréquent (> 1/10), fréquent (1/100, < 1/10), peu fréquent (1/1 000, < 1/100), rare (1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Infections et infestations : Pneumonie, infection des voies respiratoires supérieures, Bronchite, Pharyngite, Rhinite, Sinusite, Syndrome grippal, Rhinopharyngite, Candidose buccale et pharyngée, Infection des voies urinaires : Fréquent, Infection virale des voies respiratoires : Peu fréquent • Troubles du système nerveux : Céphalée : Fréquent • Troubles oculaires : Vision floue (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précaution d'emploi »), Indéterminée • Troubles cardiaques : Tachycardie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire : Peu fréquent • Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : Toux, Douleur oropharyngée : Fréquent, Dyspnée : Peu fréquent • Troubles gastro-intestinaux : Constipation : Fréquent, Sécheresse buccale : Peu fréquent • Troubles musculo-squelettiques et systémiques : Arthralgie, Douleur dorsale : Fréquent, Fractures : Peu fréquent Description des effets indésirables sélectionnés Pneumonie Sur un total de 1 810 patients présentant une BPCO à un stade avancé (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 45 % de la valeur théorique, écart-type 13 %), parmi lesquels 65 % ont eu une exacerbation modérée à sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTU16853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegy Ellipta (20 patients, soit 2 %) que chez les patients recevant du budésonide/formotérol (7 patients, soit 1 %). Des pneumonies nécessitant une hospitalisation ont été rapportées chez 1 % des patients recevant Trelegy Ellipta et chez 1,3 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'usage faible a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines minimum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans le bras Trelegy Ellipta et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegy Ellipta est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTU16855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (937 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 1 434) et 5 % (397 sujets) pour l'association umécidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (35 cas pour 1000 patients-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (17 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (2,9 cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umécidinium/vilanterol. Déclaration des effets indésirables suspects



EN B

0141607

30 doses Doses Dosen

gsk

TRELEGY ELLIPTA

92/55/22 mcg • µg

poudre pour inhalation/inhalatopeder Pulver zur Inhalation

fluticasone furoate/umécidinium vilanterol • Fluticasonfuroat Umeclidinium Vilanterol

Trelegy Ellipta, la trithérapie dans la BPCO

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

- un risque d'exacerbation
- des signes de dyspnée

*Trelegy Ellipta est indiqué en traitement continu de la BPCO modérée à sévère chez les adultes traités de façon non satisfaisante par l'association d'un ICS/LABA ou LABA/LAMA. Les effets secondaires les plus fréquents avec Trelegy Ellipta ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).¹

**Étude FULF1 vs. Symbicort Turbohaler : patients BPCO symptomatiques présentant un VEMS < 50% OU un VEMS ≥ 50% et < 80% avec ≥ 2 exacerbations modérées ou 1 exacerbation sévère dans le courant de l'année dernière.² Étude IMPACT vs. FF/VI et UMEC/VI : patients BPCO symptomatiques, avec ≥ 1 exacerbation dans le courant de l'année dernière.³ Réduction du risque d'exacerbations.¹⁻³

TRELEGY ELLIPTA
furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol

INNOCVIVA gsk

La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles, Mada. Site internet : www.famwp.be, e-mail : adversesdrugreactions@famwp.be. Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy - Hôpital de Braibois, Rue du Marwan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX (Tel : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : mco@crn-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tel : (+352) 2476 5592, Fax : (+352) 2476 5635, E-mail : pharmacovigilance@crn.lu). Link pour le formulaire : <http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/di-pharmacie-medicaments/index.html> TITULAIRE DE LAutorisation DE MISE SUR LE MARCHÉ GSKSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverside, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande DATE D'APPROBATION DU TEXTE 11/2019 (v.04) MODE DE DELIVRANCE Sur prescription médicale. Abréviations : BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive. BIM, bénéficiaire d'intervention médicale. ICS, corticostéroïde inhalé. FF, furoate de fluticasone. LABA/bêta-2 agoniste de longue durée d'action. LAMA, anticholinergique de longue durée d'action. UMEC, umécidinium. VEMS, volume expiratoire maximale par seconde. VI, vilanterol. Références : 1. Trelegy Ellipta SmpC2. Lipson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-446. 2. Lipson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680. 3. PM-LV-FVU-ADIVT-01001 - Janvier 2021 - ER, GSKSmithKline Pharmaceuticals s.a./nv, Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Woluwe - Belgique

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 hépatique 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:** Voie 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 orale¹, infection des voies urinaires¹, rhinopharyngite¹. Peu fréquent: Grippe¹, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose oropharyngée, (oro) pharyngite fongique, sinusite¹, rhinite¹, gastroentérite¹, candidose vulvovaginale¹. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Peu fréquent: Granulopénie¹. Très rare: Thrombopénie¹. **Affections du système immunitaire:** Peu fréquent: Dermatite allergique¹. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes:** Très rare: Inhibition des fonctions surrenaliennes¹. **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques:** Peu fréquent: Impatiences¹. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice¹, troubles du sommeil¹, anxiété¹, syndrome dépressif¹, agression¹, troubles du comportement (principalement chez l'enfant)¹. Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux:** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie¹, hypoesthésie¹. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires:** Fréquence indéterminée: Vision floue¹ (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome¹, cataracte¹. **Affections de l'oreille et du labyrinthe:** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache¹. **Affections cardiaques:** Peu fréquent: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare: Angor (stable¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires:** Peu fréquent: Hyperhémie, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle¹. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme¹, toux, toux productive¹, irritation de la gorge, épistaxis¹, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal¹, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche¹. Très rare: Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales:** Peu fréquent: Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare: Angioedème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif:** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculo-squelettique du thorax¹. Très rare: Retard de croissance¹. **Affections du rein et des voies urinaires:** Rare: Dysurie¹, rétention urinaire, néphrite¹. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Peu fréquent: Fatigue¹. Rare: Asthénie. Très rare: Œdèmes périphériques¹. **Investigations:** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée¹, numération plaquettaire augmentée¹, acides gras libres augmentés¹, insuline sanguine augmentée¹, acidocétose¹, diminution de la cortisolémie¹. Rare: Augmentation de la pression artérielle¹, diminution de la pression artérielle¹. Très rare: Diminution de la densité osseuse¹. **Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow.** Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables à: **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, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. **Glycopyrronium:** Glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifierun-effet-indesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg 12-173 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/medicins/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. **NUMÉROS 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>.