

Semper

LUXEMBOURG

PSYCHO

Fabienne Juncker-Quainon

La sexualité au temps
du confinement



Regulatory

Evaluation de la qualité,
la sécurité et l'efficacité
des médicaments
(2^e partie)

CONGRESS

L'ENCÉPHALE 2021

- Enfants tyrans
- Dépression bipolaire

RECHERCHE

Un an de Predi-COVID:
enfants et COVID long

WELL-AGING

120
110
100
90
80
70



Limites de la
longévité humaine

FOCUS

Passiflore et magnésium dans le stress

SOCIÉTÉ

Intelligence artificielle:
la boîte de Pandore?

HISTOIRE

Les causes de l'appendicite

XELJANZ
[tofacitinib citrate]

INFORMATIONS ESSENTIELLES DU RCP ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

CONDITIONNEMENT	PRIX PUBLIC	TAUX	PRIX PATIENT
1 stylo Emgality prérempli	€ 476,56	80%	€ 95,31

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Emgality 120 mg, solution injectable en stylo pré-rempli

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Chaque stylo pré-rempli contient 120 mg de galcanézumab dans 1 mL de solution. Le galcanézumab est un anticorps monoclonal recombinant humanisé produit sur des cellules d'ovaire de hamster chinois. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE Solution injectable (injection). La solution est limpide et incolore à légèrement jaune.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques Emgality est indiqué dans la prophylaxie de la migraine chez l'adulte ayant au moins 4 jours de migraine par mois.

4.2 Posologie et mode d'administration Le traitement doit être instauré par des médecins expérimentés dans le diagnostic et le traitement de la migraine. Posologie La posologie recommandée est de 120 mg de galcanézumab en injection sous-cutanée une fois par mois, avec une dose de charge de 240 mg à l'initiation. En cas d'oubli d'administration d'une dose de galcanézumab, le patient doit s'injecter la dose oubliée dès que possible et reprendre ensuite l'administration mensuelle. Le bénéfice du traitement doit être évalué dans les 3 mois qui suivent l'instauration du traitement. Toute décision de poursuivre le traitement doit être prise au cas par cas. Par la suite, une évaluation régulière de la réponse clinique au traitement est recommandée.

Personnes âgées (≥ 65 ans) Les informations chez les personnes âgées de 65 ans et plus sont limitées. Aucune adaptation posologique n'est requise étant donné que la pharmacocinétique du galcanézumab n'est pas affectée par l'âge. *Insuffisance rénale/insuffisance hépatique* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée ou d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du galcanézumab chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Il n'existe pas d'utilisation justifiée du galcanézumab chez les enfants âgés de moins de 6 ans dans la prévention de la migraine. Mode d'administration Voie sous-cutanée. Un patient peut s'injecter lui-même le galcanézumab en suivant les instructions d'utilisation. Le galcanézumab doit être injecté par voie sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse, l'arrière du bras ou dans le fessier. Après une formation, les patients peuvent s'injecter eux-mêmes le galcanézumab si un professionnel de santé estime que cela est approprié. Des instructions complètes sur l'administration sont données dans la notice de l'utilisateur.

4.3 Contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.8 Effets indésirables Résumé du profil de sécurité Plus de 2 500 patients ont été exposés au galcanézumab dans les études cliniques sur la prophylaxie de la migraine. Plus de 1 400 patients ont été exposés au galcanézumab dans la phase en double-aveugle des études de phase III contrôlées versus placebo. 279 patients ont été exposés pendant 12 mois. Les effets indésirables reportés pour les doses de 120 et 240 mg au cours des études cliniques sur la migraine ont été : douleur au site d'injection (10,1 %/11,6 %), réactions au site d'injection (9,9 %/14,5 %), vertiges (0,7 %/1,2 %), constipation (1,0 %/1,5 %), prurit (0,7 %/1,2 %) et urticaire (0,3 %/0,1 %). La plupart des effets étaient d'intensité légère ou modérée. Moins de 2,5 % des patients inclus dans ces études ont arrêté en raison d'effets indésirables. Liste tabulée des effets indésirables

Tableau 1. Liste des effets indésirables issus des études cliniques et rapportés en post-commercialisation Estimation de la fréquence : Très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000).

Classe de systèmes d'organes	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Rare
Affections du système immunitaire				Anaphylaxie Angioedème
Affections de l'oreille et du labyrinthe		Vertiges		
Affections gastro-intestinales		Constipation		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Prurit Rash	Urticaire	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Douleur au site d'injection Réaction au site d'injection ^a			

^a Les termes les plus fréquemment rapportés (≥ 1 %) ont été : réaction au site d'injection, érythème au site d'injection, prurit au site d'injection, ecchymose au site d'injection, gonflement au site d'injection. Description d'effets indésirables sélectionnés *Douleur ou réactions au site d'injection* La majorité des événements liés au site d'injection ont été d'intensité légère à modérée et moins de 0,5 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont interrompu le traitement en raison d'une réaction au site d'injection. La majorité de ces réactions au site d'injection a été rapportée le premier jour de traitement et a disparu dans un délai moyen de 5 jours. Chez 86 % des patients ayant signalé une douleur au site d'injection, l'événement est survenu dans l'heure suivant l'injection et a disparu dans un délai moyen d'1 jour. 1 % des patients exposés au galcanézumab au cours des études de phase III ont présenté une douleur intense au site d'injection. *Urticaire* Bien que les cas d'urticaire soient peu fréquents, des cas graves ont été rapportés dans des études cliniques avec le galcanézumab. *Immunogénicité* Dans les études cliniques, l'incidence du développement d'anticorps anti-galcanézumab pendant la phase de traitement en double aveugle était de 4,8 % parmi les patients recevant une injection de galcanézumab par mois (tous sauf un avaient une activité neutralisante *in vitro*). Après 12 mois de traitement, jusqu'à 12,5 % des patients traités par le galcanézumab ont développé des anticorps anti-galcanézumab à des titres faibles et ont présenté une activité neutralisante *in vitro* dans la majorité des cas. Toutefois, la présence d'anticorps anti-galcanézumab n'a pas eu d'incidence sur la pharmacocinétique, l'efficacité ou la sécurité d'emploi du galcanézumab. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B- 1000 Bruxelles, Madou (www.afmps.be ou adversedrugreactions@fagg-afmps.be) **Luxembourg** : **Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy**, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHR de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, tél. : (+33) 3 83 65 60 85/87, fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail crpv@chru-nancy.fr ou **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments**, Allée Marconi – Villa Louvigny, L- 2120 Luxembourg, tél. : (+352) 2478 5592, fax : (+352) 2479 5615, e-mail pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528 BJ Utrecht, Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/18/1330/001 EU/1/18/1330/002 EU/1/18/1330/005

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation : 14 novembre 2018

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 26 mars 2020. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale restreinte. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Et l'un des deux est possible :



un chameau
chef étoilé



un mois
sans migraine^{1,#}

EMGALITY EST INDIQUÉ DANS LA PROPHYLAXIE DE LA MIGRAINE CHEZ L'ADULTE AYANT AU MOINS 4 JOURS DE MIGRAINE PAR MOIS.

# Sur 6 mois de traitement avec Emgality, il y a presque	40% 22%	des patients atteints de migraine épisodique qui ont au moins	1 mois 2 mois	sans migraine¹
--	--------------------------	---	--------------------------------	----------------------------------

▼ 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.

STATUT LÉGAL DE DÉLIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale restreinte.

1. Rosen N, et al. Headache. 2018 Oct;58(9):1347-1357.

E.R. : ELB - rue du Marquis 1/4B - 1000 Bruxelles | PP-GZ-BE-0041 - April 2021

Lilly

▼ 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 (DNA). **Fiasp FlexTouch:** One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp Penfill:** One cartridge contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. **Fiasp 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 naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. Patients with type 2 diabetes mellitus: Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on the individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. **Special populations:** Elderly patients (≥ 65 years old): The safety and efficacy of Fiasp have been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. **Renal and hepatic impairment:** Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, 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. **Intravenous use:** If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. 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-fmpps.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	€ 39,02	€ 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-fmpps.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.

2021... année psychiatrique?



On attribue généralement à André Malraux la prophétie «Le 21^{ème} siècle sera religieux, ou ne sera pas». L'écrivain et ministre de la Culture de Charles de Gaulle imaginait-il en prononçant ces mots l'attentat du 11 septembre 2001, le Bataclan ou le controversé procès de la mise à mort de Sarah Halimi, liste hélas non exhaustive?

Responsabilité ou irresponsabilité? Discernement ou abolition du discernement? Telles sont les questions qui se posent périodiquement, et qui souvent rendent bien difficile le rôle du psychiatre - surtout expert - face à la société. «On ne juge pas les fous», rétorque-t-on *ad nauseam* dans les médias et les cercles philosophiques chaque fois que le débat surgit.

Dans une lettre ouverte aux confrères experts-psychiatres sollicités pour donner - ou pas - leur aval sur la libération de Marc Dutroux, j'ai un jour soulevé cette question du problème de conscience. Pierrot le Fou... Emile Louis... Michel Fourniret... étaient des récidivistes. Dans chacune de ces libérations voulues par ceux qui affirmaient qu'aucun être humain ne peut être qualifié de monstre, d'autres experts avaient en effet estimé qu'il fallait donner une chance à des criminels qui eux - la suite le démontrera - ne connaîtront ni mansuétude ni humanité.

Cautionner leur libération était, écrivais-je, déjà une forme de co-responsabilité. Avant ou après le verdict, c'est finalement là que se situe le débat dans la réforme à laquelle s'attaque, quelque peu opportuniste, Dupond-Moretti en France, pour «éviter de juger les fous». Curieuse société qui juge le chauffard responsable des conséquences de son ivresse, mais irresponsabilise - sinon excuse - le meurtre antisémite commis sous influence d'une consommation de cannabis. Ce n'est sans doute pas ce à quoi pensait Malraux.

Ah chers confrères psychiatres... Un jour on vous voue aux gémonies et un jour on vous appelle à l'aide. Selon que vous expertiserez des coupables ou que vous défendrez des victimes, vous serez honnis ou adorés. Dans les deux cas, 2021 est un grand cru pour vous. J'ose même avancer moi aussi ma prédiction, et affirmer que pour les années à venir le besoin de thérapies se fera croissant.

...

...

Entre une société en perte de valeurs traditionnelles - religieuses précisément - et conséquences de la pandémie ou plus encore des politiques mises en oeuvre pour tenter de la maîtriser, les urgences s'accumulent. Violences conjugales, addictions, dépressions, passages à l'acte font déjà partie de notre présent. Et bientôt viendra le temps de se pencher sur les séquelles à long terme pour les «enfants Covid-19» que sont les privés de sourire, les orphelins des relations sociales, les aliénés de la distanciation et les orphelins du deuil.

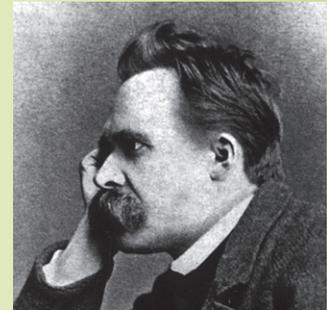
A n'en pas douter, vous avez eu le nez creux en pistant les pas de Freud et les classifications du DSM. Car oui, l'année 2021 nous fait clairement entrer dans un monde encore plus fou. Mais... pourra-t-on encore en juger?

Dr Eric Mertens

A méditer...

*«La folie est quelque chose de rare chez l'individu;
elle est la règle pour les groupes, les partis,
les peuples, les époques.»*

Friedrich Nietzsche



**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





Prix public (TVA incl.)
Rinvoq® 15 mg 28 comprimés : € 977,40
Rinvoq® 15 mg 98 comprimés : € 2719,92

Le **PREMIER** inhibiteur de JAK administré une fois par jour oralement

APPROUVÉ ET
REMBOURSÉ EN

PR, PsA & AS

Adultes avec une

✓ **arthrite psoriasique (PsA)**
avec ou sans MTX¹

✓ **spondylarthrite ankylosante (AS)¹**

✓ **polyarthrite rhumatoïde (PR)**
avec ou sans MTX¹

1. RINVOQ SmPC Jan 2021.
MTX : Méthotrexate

abbvie

▼ 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 déclarant tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 du RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT** : RINVOQ 15 mg comprimé à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé à libération prolongée contient de l'upadacitinib hémihydraté, équivalent à 15 mg d'upadacitinib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé à libération prolongée. Comprimé à libération prolongée violet, de forme oblongue biconvexe, 14 x 8 mm et portant l'inscription « a15 » sur un côté. **Indications thérapeutiques** : **Polyarthrite rhumatoïde** : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond (DMARDs). RINVOQ peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate. **Spondylarthrite ankylosante** : RINVOQ est indiqué dans le traitement de la spondylarthrite ankylosante active chez les patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate au traitement conventionnel. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement par l'upadacitinib doit être initié et supervisé par un médecin spécialisé dans le diagnostic et le traitement de pathologies pour lesquelles l'upadacitinib est indiqué. Posologie : La dose recommandée d'upadacitinib est de 15 mg une fois par jour. Une interruption du traitement devra être envisagée chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante n'ayant pas répondu après 16 semaines de traitement. Chez certains patients ayant obtenu une réponse initiale partielle, une amélioration ultérieure peut être observée en poursuivant le traitement au-delà de 16 semaines. Le traitement ne doit pas être instauré chez les patients présentant un nombre absolu de lymphocytes (NAL) < 500 cellules/mm³, un nombre absolu de neutrophiles (NAN) < 1 000 cellules/mm³ ou dont les taux d'hémoglobine (Hb) sont < 8 g/dl (voir rubriques 4.4 et 4.8 du RCP). **Interruption du traitement** : Le traitement doit être interrompu si un patient développe une infection grave et ce jusqu'à ce que l'infection soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire pour la gestion des résultats d'analyse anormaux décrits dans le Tableau 1. **Tableau Paramètres biologiques et recommandations de surveillance** (Paramètres biologiques / Action / Recommandations de surveillance) : **Nombre Absolu de Neutrophiles (NAN)** / Le traitement doit être interrompu si le NAN est < 1 000 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que le NAN repasse au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. **Nombre Absolu de Lymphocytes (NAL)** / Le traitement doit être interrompu si le NAL est < 500 cellules/mm³ et peut être redémarré dès que le NAL repasse au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. **Hémoglobine (Hb)** / Le traitement doit être interrompu si le taux d'Hb est < 8 g/dl et peut être redémarré dès que le taux d'Hb repasse au-dessus de cette valeur / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. **Transaminases hépatiques** / Le traitement doit être interrompu temporairement si une lésion hépatique liée au médicament est suspectée / Évaluer au départ et ensuite selon la prise en charge habituelle du patient. Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie¹² 12 semaines après le début du traitement et ensuite conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **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 rénale** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sont limitées sur l'utilisation de l'upadacitinib chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère (voir rubrique 5.2 du RCP). L'upadacitinib doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale sévère. L'utilisation de l'upadacitinib chez les patients en insuffisance rénale terminale n'a pas été étudiée. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (grade A de Child-Pugh) ou modérée (grade B de Child-Pugh) (voir rubrique 5.2 du RCP). L'upadacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients ayant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) (voir rubrique 4.3 du RCP). **Population pédiatrique** : La tolérance et l'efficacité du RINVOQ chez les enfants et les adolescents âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : RINVOQ doit être pris par voie orale une fois par jour avec ou sans aliments et peut être pris à tout moment de la journée. Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être cassés, écrasés ou mâchés. **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). Insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.2 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables** : Résumé du profil de tolérance : Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés étaient infections des voies respiratoires supérieures, les bronchites, les nausées, une augmentation de la créatine phosphokinase (CPK) dans le sang et la toux. Les effets indésirables graves les plus fréquents sont des infections graves (voir rubrique 4.4 du RCP). Liste tabulée des effets indésirables : La liste suivante d'effets indésirables est basée sur les études cliniques. La fréquence des effets indésirables listés ci-dessous est définie selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; dans chaque groupe de fréquences, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Tableau effets indésirables** : **Infections et infections** : Très fréquent : infections des voies respiratoires supérieures¹ - Fréquent : Bronchite², Zona, Herpès - Peu fréquent : Pneumonie, Candidose buccale. **Effets indésirables hématologiques et du système lymphatique** : Fréquent : Neutropénie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Fréquent : Hypercholestérolémie - Peu fréquent : Hypertriglycéridémie. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Fréquent : Toux. **Affections gastro-intestinales** : Fréquent : Nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Fréquent : Acné. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fréquent : Pyrexie. **Investigations** : Fréquent : Augmentation de la CPK dans le sang. **Augmentation de l'ALAT, Augmentation de l'ASAT, Augmentation du poids** : Compréhension infection des voies respiratoires supérieures, sinusite aiguë, laryngite, rhinopharyngite, douleur oropharyngée, pharyngite, pharyngo-amygdalite, rhinite, sinusite, angine, infection virale des voies respiratoires supérieures. ⁴ Compréhension bronchite, bronchite virale, bronchite bactérienne et trachéobronchite. ⁵ Compréhension infections à Herpès simplex dont Herpès labial. **Polyarthrite rhumatoïde** : **Description des effets indésirables sélectionnés** : **Infections** : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe

upadacitinib 15 mg était de 27,4 % par rapport à 20,9 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par le méthotrexate (MTX), la fréquence des infections pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 19,5 % par rapport à 24,0 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 (2 630 patients) était de 93,7 événements pour 100 patient-année. Dans des études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 1,2 %, par rapport à 0,6 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, la fréquence des infections graves pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg était de 0,6 % par rapport à 0,4 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections graves à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 3,8 événements pour 100 patient-année. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le taux d'infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. La fréquence des effets indésirables de type infection pour l'upadacitinib par rapport au placebo était : infections des voies respiratoires supérieures (13,5 % par rapport à 9,5 %) pneumonie (0,5 % par rapport à 0,3 %), zona (0,7 % par rapport à 0,2 %), herpès (0,8 % par rapport à 0,5 %) et candidose buccale (0,4 % par rapport à < 0,1 %). La plupart des cas de zona impliquant un seul dermatome et n'étaient pas graves. **Infections opportunistes (à l'exclusion de la tuberculose)** : Dans les études cliniques contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, la fréquence des infections opportunistes pendant 12/14 semaines dans le groupe upadacitinib 15 mg était de 0,5 %, par rapport à 0,3 % dans le groupe placebo. Dans des études contrôlées par MTX, il n'y a pas eu de cas d'infection opportuniste pendant 12/14 semaines dans le groupe monothérapie upadacitinib 15 mg et 0,2 % dans le groupe MTX. Le taux global d'infections opportunistes à long terme pour le groupe upadacitinib 15 mg au cours des cinq études cliniques de phase 3 était de 0,6 événements pour 100 patient-année. **Augmentation des transaminases hépatiques** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation de l'alanine transaminase (ALAT) et de l'aspartate transaminase (ASAT) ≥ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN) dans au moins une mesure a été observée chez 2,1 % et 1,5 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,5 % et 0,7 %, respectivement, des patients traités avec le placebo. La plupart des cas d'augmentations des transaminases hépatiques étaient asymptomatiques et transitoires. Dans des études contrôlées par MTX, pendant 12/14 semaines, une augmentation d'ALAT et d'ASAT ≥ 3 x LSN dans au moins une mesure a été observée chez 0,8 % et 0,4 % des patients traités avec l'upadacitinib 15 mg, par rapport à 1,9 % et 0,9 %, respectivement, chez des patients traités au MTX. La tendance et l'incidence de l'augmentation de l'ALAT/ASAT sont restées stables au cours du temps, y compris dans les études d'extension à long terme. **Augmentations des lipides** : Le traitement avec l'upadacitinib 15 mg a été associé à des augmentations dose-dépendantes des paramètres lipidiques, incluant le cholestérol total, les triglycérides, le LDL-cholestérol et le HDL-cholestérol. Le rapport LDL/HDL n'a pas changé. Des augmentations ont été observées après 2 à 4 semaines de traitement et sont restées stables avec un traitement à long terme. Parmi les patients des études contrôlées dont les valeurs initiales étaient inférieures aux limites définies, un dépassement des limites définies a été observé au moins une fois pendant 12/14 semaines aux fréquences suivantes (y compris les patients qui ont une valeur élevée isolée) : Cholestérol total ≥ 5,17 mmol/l (200 mg/dl) ; 62 % par rapport à 31 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol LDL ≥ 3,36 mmol/l (130 mg/dl) ; 42 % par rapport à 19 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Cholestérol HDL ≥ 1,03 mmol/l (40 mg/dl) ; 89 % par rapport à 61 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Triglycérides ≥ 2,26 mmol/l (200 mg/dl) ; 25 % par rapport à 15 %, dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. **Créatine phosphokinase** : Dans des études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une augmentation des valeurs de CPK a été observée. Des augmentations de CPK > 5 x la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez 1,0 % et 0,3 % des patients pendant 12/14 semaines dans les groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. La plupart des augmentations > 5 x LSN étaient transitoires et n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Les valeurs moyennes de CPK ont augmenté après 4 semaines avec une augmentation moyenne de 60 U/l à 12 semaines, puis sont restées stables à des valeurs élevées par la suite, y compris avec un traitement prolongé. **Neutropénie** : Dans les études contrôlées par placebo en association avec des DMARDs, pendant 12/14 semaines, une diminution du nombre de neutrophiles en dessous de 1 000 cellules/mm³ dans au moins une mesure est survenue chez 1,1 % et < 0,1 % des patients des groupes upadacitinib 15 mg et placebo, respectivement. Dans les études cliniques, le traitement a été interrompu en réponse à un NAN < 1 000 cellules/mm³ (voir rubrique 4.2 du RCP). Le nombre moyen de neutrophiles a diminué de 4 à 8 semaines. La diminution du nombre de neutrophiles est restée stable à des valeurs inférieures à la valeur initiale au cours du temps, y compris avec un traitement prolongé. **Rhumatisme psoriasique** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de rhumatisme psoriasique actif traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Une incidence accrue d'acné et de bronchites a été observée chez les patients traités avec l'upadacitinib 15 mg (1,3 % et 3,9 %, respectivement) par rapport au placebo (0,3 % et 2,7 %, respectivement). Un taux d'infections graves plus élevé (2,6 événements pour 100 patients année et 1,4 événement pour 100 patients année, respectivement) et une augmentation des transaminases hépatiques (élevations des ALAT de grade 3 et taux plus élevés 1,4 % et 0,4 %, respectivement) ont été observés chez les patients traités avec l'upadacitinib en association au MTX par rapport aux patients traités en monothérapie. Le taux d'infections graves était supérieur chez les patients de 65 ans et plus, bien que les données soient limitées. **Spondylarthrite ankylosante** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de spondylarthrite ankylosante active traités avec l'upadacitinib 15 mg était similaire à celui observé chez les patients atteints de polyarthrite rhumatoïde. Aucun nouveau signal de tolérance n'a été identifié. **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 déclarant tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration listé dans le RCP. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/19/1404/001 - EU/1/19/1404/005. **Sur prescription médicale. DATE DE RÉVISION 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/>.

Sommaire

12

FLASH

- Retards des «autres» vaccins: les données s'accumulent
- A ne pas manquer: les LUNCHTALKS de la Direction de la Santé

13

FOCUS

L'action synergique de la passiflore et du magnésium dans les troubles liés au stress

17



CONGRESS

- Dépression bipolaire: passage en revue de quelques traitements prometteurs
- Enfants tyrans: des parents expérimentent la non-violence façon Gandhi
- Dépression bipolaire sévère: le traitement par électroconvulsivothérapie fait ses preuves

29



REGULATORY

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

2^e partie

38



RECHERCHE

Un an de Predi-COVID: focus sur les enfants et sur le «COVID long»

42



SOCIÉTÉ

L'intelligence artificielle, la panacée ou la boîte de Pandore des Temps Modernes ?

Sommaire

46



WELL-AGING

Limites de la longévité humaine: une révolution scientifique et ses applications à l'homme

52



PSYCHO

La sexualité au temps du confinement

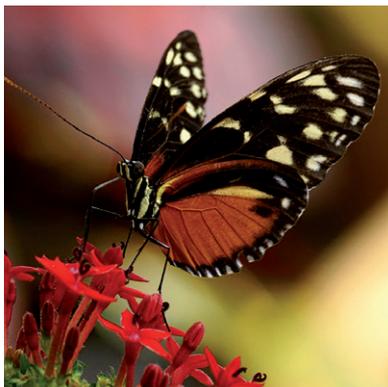
56



HISTOIRE DE LA MÉDECINE ...

Les causes de l'appendicite

60



SORTIES

Le jardin des Papillons, le salon du mariage, de jolies sorties à vélo et logement dans des «MushRooms»

61



CONCOURS

Les mots et les images qui font peur de Catherine Dolto et Colline Faure-Poirée
Un saut dans la nuit d'Olivier Schefer

62

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 gastroœsophagien. 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**

Retards des «autres» vaccins: les données s'accumulent

La pandémie COVID-19 a engendré des reports de prise en charge dans toutes les sphères thérapeutiques. Les vaccinations courantes n'y ont pas échappé, avec des signaux très nets soulignant l'importance des vaccinations, en particulier dans le cas de la rougeole et du pneumocoque.

Le Ministère de la Santé attire l'attention sur les réseaux sociaux, avec des messages de rappel clairs: La vaccination contre la COVID-19 est d'actualité, mais nous devons aussi accorder de l'importance aux autres vaccins. Pour préserver la santé de tous, pensez à faire vos rappels d'autres vaccins, à garder votre carnet de vaccination à jour et à faire vacciner vos enfants. Parlez-en à votre généraliste. Pour les enfants en particulier, il est important de garder un œil sur le calendrier des vaccinations et de s'y tenir. <https://gd.lu/4znstR>

Enquête Mediquality Benelux

Ceci est d'ailleurs encore confirmé par une enquête menée au courant de ce mois d'avril par Mediquality en Belgique, qui a montré que 42% des médecins déclaraient qu'au moins 30% de vos patients ont reporté des rendez-vous qu'ils estimaient «non-urgents» en rai-



son de la pandémie de Covid-19. En ce qui concerne la vaccination, 61% des répondants mentionnaient que certains vaccins au moins ont été reportés, et 38% s'attendaient à des flambées d'autres maladies infectieuses suite à ces retards de vaccination. Particulièrement redoutées: la rougeole et les infections à pneumocoques.

Et effectivement, dès le printemps 2020, dès mai 2020, les Centers for Disease Control and Prevention des Etats-Unis ont signalé des chutes de la vac-

nation après le début de la pandémie. La baisse des taux de vaccination RRO suscite de sérieuses inquiétudes quant à une éventuelle résurgence de la rougeole, en raison du niveau élevé d'immunité collective nécessaire pour prévenir la transmission communautaire.

Interactions entre pneumocoque et SARS-CoV-2

Il en va de même dans le cas de la vaccination antipneumococcique, comme le suggèrent plusieurs communications récentes sur les interactions entre SARS-CoV-2 et *Streptococcus pneumoniae*. Ainsi, une étude publiée le 9 mars dans *The Journal of Infectious Diseases* montre, chez des adultes âgés de ≥ 65 ans qui ont reçu le vaccin antipneumococcique conjugué 13-valent (PCV13), une incidence moindre des cas de COVID-19, mais aussi d'hospitalisation et de décès par COVID-19, après ajustement des facteurs de risque et d'autres expositions.

Dr E.M.

Références:

Bode SM et al. COVID-19 and Primary Measles Vaccination Rates in a Large Primary Care Network Pediatrics January 2021
JA Lewnard et al. Prevention of COVID-19 among older adults receiving pneumococcal conjugate vaccine suggests interactions between *Streptococcus pneumoniae* and SARS-CoV-2 in the respiratory tract. *The Journal of Infectious Diseases* (Published online 09 March 2021)

A ne pas manquer: les LUNCHTALKS de la Direction de la Santé

Vous souhaitez poser vos questions au sujet de la vaccination ? Toutes les deux semaines, saisissez l'occasion de participer au Lunchtalk avec le Dr Jean-Claude Schmit, Directeur de la Direction de la Santé, et le Dr Anna Chioti, chef de Division de la pharmacie et des médicaments (DPM).

Les lunchtalks bi-mensuels ont été pensés pour soutenir et aider les professionnels de la santé à répondre à toutes les questions liées aux aspects généraux de la vaccination contre la COVID-19, à la stratégie nationale de vaccination et à la

logistique du déploiement de cette vaccination.

La Direction de la Santé encourage vivement à saisir l'occasion de ces lunchtalks pour poser vos questions à leurs experts.



Dates au mois de mai:

jeudi, le 13.05.2021 à 12h00

jeudi, le 27.05.2021 à 12h00

etc.

A retrouver également sur:
www.covid19.public.lu/fr/vaccination/infovaxx.html



L'action synergique de la passiflore et du magnésium dans les troubles liés au stress

Fatigue, difficultés de concentration, troubles du sommeil, anxiété: les plaintes liées au stress font partie des motifs de consultation les plus fréquents. Pour apporter une réponse efficace et éviter de voir les patients se tourner vers des psychotropes tels que les benzodiazépines, le rééquilibrage du système GABA-ergique par l'action synergique de la passiflore et du magnésium constitue une approche élégante.

Au travail ou dans la vie privée, un nombre croissant de patients souffrent actuellement de troubles liés au stress, terme générique recouvrant asthénie, troubles du sommeil, difficultés de concentration, anxiété, etc.

Ainsi, l'étude du burnout dans la population belge menée en 2019 à la demande du SPF Emploi a montré que lors de la détection d'un burnout, la principale plainte rapportée est le stress suivie par l'épuisement, qui concernent tous deux plus de 50% des patients en burnout.

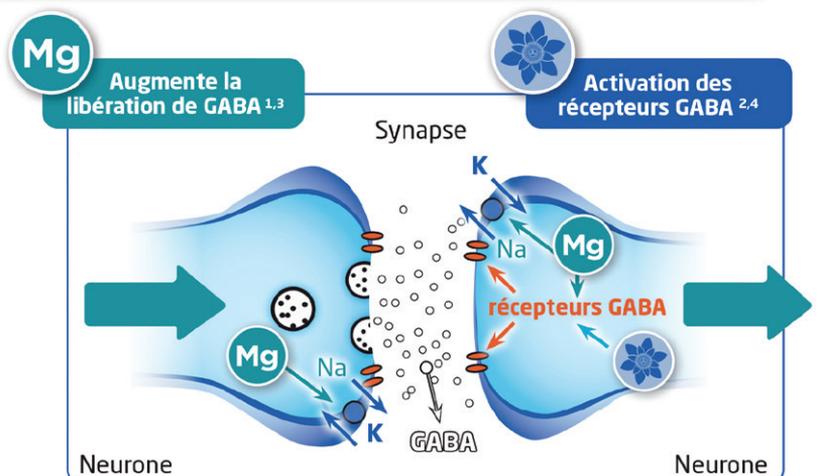
Une asthénie est quant à elle rapportée dans plus d'un tiers des cas.

Dans le domaine privé, l'OMS a rapidement souligné que la pandémie de Covid-19 et les mesures sanitaires – en particulier la quarantaine et ses effets sur les activités normales, les habitudes ou les moyens de subsistance de nombreuses personnes – suscitaient un degré considérable de

crainte, d'inquiétude et de préoccupation dans la population en général et chez certains groupes en particulier, comme les personnes âgées, les prestataires de soins et les personnes

souffrant d'affections préexistantes. En termes de santé mentale publique, l'OMS mentionne pour principal impact psychologique le taux élevé de stress ou d'anxiété engendré.

Mg et Passiflore: double action pour réduire les symptômes de stress



Le potentiel inexploité de la passiflore

da Fonseca LR. et al. ont publié en 2020 un article de revue de la littérature sous le titre *Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential*.

Dans cette revue de la littérature, les auteurs citent une étude multicentrique en double aveugle menée au Japon sur une période de 4 semaines a été correctement randomisée. 63 patients ont reçu un extrait de *P. incarnata* et 71 patients ont reçu du mexazolam. Dans cette étude, bien que le mexazolam ait montré une plus

grande activité, **la passiflore a montré une efficacité significative pour le traitement de l'anxiété, la tension et l'irritabilité.**

La passiflore a également fait l'objet en 2014 d'un rapport d'évaluation de l'EMA qui mentionne que l'utilisation médicinale traditionnelle de *Passiflora incarnata* pour le soulagement des symptômes du stress et l'aide au sommeil est bien documentée dans de nombreux traités reconnus.

Bases physiologiques de la supplémentation en magnésium

Dans les différentes manifestations somatiques et psychiques du stress, une supplémentation en magnésium est souvent proposée, en raison du **rôle indispensable du magnésium dans le métabolisme cellulaire, notamment au sein du système nerveux central.**

On sait par ailleurs que les réactions physiologiques au stress engendrent une déplétion en magnésium, qui aggrave elle-même le stress, créant un véritable cercle vicieux.

Enfin, au niveau du système nerveux central, le magnésium est un agoniste du GABA, l'acide gamma-amino-butyrique, neuromédiateur qui a pour fonction naturelle de diminuer l'activité des neurones sur lesquels il se fixe, et diminue ainsi le stress.

C'est ce qui permet d'expliquer l'effet favorable de la supplémentation en magnésium sur le stress, l'anxiété, la dépression et les troubles du sommeil.

Usage de la passiflore en phytothérapie

Les parties aériennes de la passiflore officinale (*Passiflora incarnata*) sont utilisées depuis très longtemps en phytothérapie pour leur action sédative. Son fruit et sa fleur contiennent des composants tels que des tanins, des alcaloïdes coumariniques, des flavonoïdes, de la tyrosine et de la glycine. Elle est utilisée pour le traitement de l'insomnie et de l'anxiété depuis longtemps en Europe.

Mécanismes d'action synergiques sur le système GABA

Comme mentionné plus haut, l'un des mécanismes impliqués dans les troubles liés à l'anxiété et au stress est le système GABA. Ainsi, le récepteur GABA de type A (GABAA) est modulé par des agents tels que les benzodiazépines. Les constituants chimiques responsables de l'activité anxiolytique de la passiflore ne sont pas encore totalement compris, mais la majorité des travaux publiés suggèrent que parmi les principes actifs de la passiflore, des substances phénoliques, en particulier des flavonoïdes, agiraient également

via la modulation du système GABA, en activant les récepteurs au GABA du neurone postsynaptique.

Conclusion

Le magnésium et la passiflore agissent ainsi tous deux au niveau du système GABA, au coeur même des mécanismes physiopathologiques du stress.

Dr Eric Mertens

Revue de la littérature rédigée à la demande de P&G Health Belgium

Références:

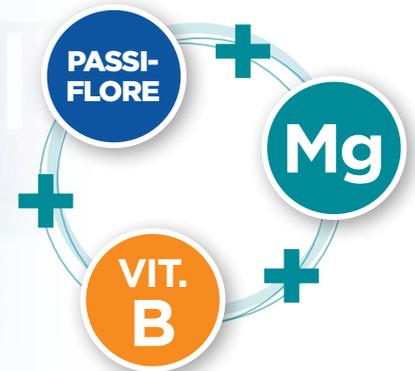
1. Vink R et al. University of Adelaide Press; 2011.
2. Head KA & Kelly GS. *Altern Med Review* 2009; 14(2) : 114-140.
3. Abbasi B et al. *J Res Med Sci* 2012; 17(12): 1161-1169.
4. Appel K et al. *Phytotherapy Research* 2011; 25: 838-843.
5. www.emploi.belgique.be/fr/projets-de-recherche/2019-etude-du-burnout-dans-la-population-belge
6. www.euro.who.int/fr/health-topics/health-emergencies/coronavirus-covid-19/publications-and-technical-guidance/mental-health-and-covid-19
7. EFSA - Commission Regulation (EU) No 432/20123.
8. Akhondzadeh S et al. *Passionflower in the treatment of generalized anxiety: a pilot double-blind RCT with oxazepam*. *J Clin Pharm Ther.* 2001 Oct;26(5):363-7.
9. da Fonseca LR et al. *Herbal Medicinal Products from Passiflora for Anxiety: An Unexploited Potential*. *ScientificWorldJournal.* 2020 Jul 20;2020:6598434
10. www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-report/final-assessment-report-passiflora-incarnata-l-herba.pdf

«La passiflore a fait l'objet en 2014 d'un rapport d'évaluation de l'EMA.»

Situations de stress?^{1,2}

PROMAGNOR[®]
RELAXATION

**FORMULE
3 EN 1**



**LA RELAXATION
MENTALE^{1,2}**

Passiflore 200 mg

+ Magnésium 375 mg

+ Vitamines B 4,1 mg

**LES CONTRACTIONS
MUSCULAIRES NORMALES²**

+ Magnésium 375 mg



**1X
JOUR**

30 et 60 caps.
Sans sucre, sans sel



Promagnor Relaxation est un complément alimentaire.

1. EMA/HMPC/669738/2013. La passiflore 200 mg favorise la relaxation.

2. EFSA claim : Le magnésium 375 mg contribue aux contractions musculaires normales.

Les vitamines B1, B2, B6, B9 (acide folique) contribuent aux fonctions psychologiques normales et à la réduction de la fatigue.

E.R.: P&G Health Belgium SRL, Temselaan 100 - 1853 Strombeek-Bever





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 hydrolase ou la sulfatation. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*: au cours des essais cliniques dans la démence légère à sévère ayant inclus 1784 patients traités par Axura et 1595 patients sous placebo, la fréquence globale des 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 98x1 comprimés; 20 mg: 42 ou 98x1 comprimés; flacons de 50 ml de solution. Précautions particulières d'élimination et manipulation*. Merz Pharmaceuticals GmbH, Eckenheimer Landstrasse.100, 60318 Frankfurt/Main.



L'ENCÉPHALE 2021

- Dépression bipolaire: passage en revue de quelques traitements prometteurs
- Enfants tyrans: des parents expérimentent la non-violence façon Gandhi
- Dépression bipolaire sévère: le traitement par électroconvulsivothérapie fait ses preuves



En partenariat avec
mediQuality
 from Medscape



Dépression bipolaire: passage en revue de quelques traitements prometteurs

Dans la moitié des cas, la dépression associée au trouble bipolaire est résistante au traitement. Face à la difficulté de prescrire, l'arrivée de nouveaux médicaments dans cette indication se fait attendre. Au cours du congrès en ligne Encéphale 2021, le Pr Jean-Michel Aubry (Hopitaux universitaires de Genève, Suisse) a évoqué quelques traitements prometteurs, dont le lurasidone et le cariprazine, deux antipsychotiques de deuxième génération¹.

Vincent Richeux



Le traitement médicamenteux des phases dépressives du trouble bipolaire représente encore aujourd'hui «un défi majeur pour le clinicien», a rappelé le psychiatre.

Et, pour cause: «les antidépresseurs sont généralement peu efficaces», tandis qu'un traitement inadapté peut induire «un virage hypomaniaque ou maniaque» ou, à long terme, des cy-

cles rapides alternant dépression et manie.

Il existe également «un manque de consensus» concernant la prescription, alors que l'arsenal thérapeutique est assez large.

Le manque d'efficacité et les résultats parfois discordants des études évaluant les médicaments dans cette in-

dication ont conduit à «des variations importantes dans le choix des traitements par les différentes recommandations internationales».

Dans ce contexte, l'arrivée dans cette indication de nouveaux antipsychotiques, notamment de deuxième génération (antipsychotiques atypiques), est attendue avec impatience.

Au cours de sa présentation, le Pr Aubry a passé en revue quelques médicaments prometteurs, en faisant part de son expérience avec certains d'entre eux, autorisés en Suisse, mais encore non validés en France.

«Le traitement médicamenteux des phases dépressives du trouble bipolaire représente encore aujourd'hui un défi majeur pour le clinicien.»

Deux antipsychotiques atypiques en vue

Deux antipsychotiques atypiques se démarquent: le lurasidone, un antagoniste de plusieurs récepteurs, dont ceux à dopamine 2 et à sérotonine, et le cariprazine un agoniste partiel des récepteurs à dopamine 2 et 3. Ces deux médicaments disposent en France d'une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement de la schizophrénie.

Concernant le lurasidone, plusieurs études randomisées contrôlées ont été menées pour évaluer son efficacité dans la dépression bipolaire. «*Les résultats sont assez consensuels*», souligne le Pr Aubry.

L'une d'entre elles a inclus 525 patients bipolaires de type 1. Ils ont été randomisés en double aveugle pour recevoir, soit 20 à 60 mg/jour de lurasidone, soit 80 à 120 mg/jour, soit un placebo.

A six semaines, les résultats montrent une baisse significative du score de l'échelle de dépression *Montgomery-Åsberg Depression Rating Scale* (MADRS), par rapport au placebo, mais seulement dans le groupe recevant les doses plus faibles².

A 28 semaines, «*l'effet se maintient chez les patients répondeurs*» et les paramètres évaluant la sécurité du médicament indiquent «*une assez bonne tolérance*», a précisé le psychiatre³.

L'akathisie (agitation et difficulté à se maintenir assis) est l'effet secondaire le plus souvent rapporté. L'impact sur le poids et le métabolisme apparaissent minimes.

Le lurasidone approuvé aux Etats-Unis

Selon une récente méta-analyse, portant sur plusieurs traitements par antipsychotiques, le lurasidone administré

en monothérapie est plus efficace que l'aripiprazole seule et la ziprasidone seule dans le traitement des épisodes dépressifs liés au trouble bipolaire, surtout de type 1⁴.

Par ailleurs, le lurasidone est associé à un gain de poids moindre par rapport l'olanzapine ou la quétiapine.

Aux Etats-Unis, le médicament a été approuvé en 2013 dans le traitement des épisodes dépressifs associés à un trouble bipolaire de type 1, en monothérapie ou en combinaison avec un régulateur d'humeur (lithium ou valproate de sodium). Depuis 2018, il est également indiqué chez l'enfant et l'adolescent à partir de 10 ans.

Selon les dernières recommandations de la Société suisse des troubles bipolaires (SSTB), «*la monothérapie par quétiapine présente les meilleures preuves d'efficacité, suivie du lithium et de la lurasidone*» dans le traitement de la dépression bipolaire. Il est également conseillé d'associer un stabilisateur de l'humeur ou un agent anti-maniaque avec la lamotrigine ou un antidépresseur (inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine ou bupropion).

En se basant sur son expérience dans l'unité «troubles de l'humeur» des hôpitaux universitaires de Genève, le Pr Aubry rapporte «*des résultats intéressants*» avec le lurasidone dans le traitement des patients en dépression bipolaire avec des doses proches des 60 mg/jour. «*Ça ne sert à rien d'aller plus haut*».

S'agissant du cariprazine, son efficacité dans le traitement de la dépression bipolaire de type 1 a été récemment été démontrée dans une étude ran-

domisée de phase 3⁵. Là encore, une baisse significative du score MADRS a été observée avec les doses les plus faibles de cariprazine (1,5 mg/jour), par rapport au placebo. La différence n'apparaît pas significative avec un traitement à 3 mg/jour.

Le Pr Aubry a indiqué que son expérience avec ce médicament était encore trop récente dans cette indication pour donner un avis.

Effet décevant de l'eskétagamine

Le psychiatre a également évoqué l'option de la kétamine, un antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, qui a fait ses preuves dans la dépression résistante. Plusieurs études randomisées contrôlées ont montré une amélioration significative des symptômes dépressifs après une injection en intraveineuse de kétamine chez des patients souffrant de dépression liée à un trouble bipolaire de type 1⁶.

L'effet antidépresseur de la kétamine est «*très rapide, mais de courte durée*», dans cette indication, regrette le psychiatre. Alors qu'il se maintient pendant une semaine dans la dépression sévère unipolaire après injection de kétamine, l'effet perdure seulement pendant trois jours dans le traitement de la dépression bipolaire.

La kétamine a toutefois l'avantage de réduire les pensées suicidaires et l'anhédonie (absence d'émotions positives), ajoute le Pr Aubry. «*Il faut désormais attendre des protocoles permettant de prolonger l'effet de la kétamine chez les patients bipolaires pendant plusieurs semaines, voire plusieurs mois.*»

«*La monothérapie par quétiapine présente les meilleures preuves d'efficacité, suivie du lithium et de la lurasidone dans le traitement de la dépression bipolaire.*»

L'eskétamine (énantiomère de la kétamine), commercialisée sous forme de spray nasal à usage unique dans la dépression résistante, a également été testée dans la dépression bipolaire, avec un effet qui «semble plus faible qu'avec la kétamine».

Au cours d'un échange en fin de session, le psychiatre s'est dit «déçu» de l'eskétamine dans le traitement de ses patients bipolaires, alors que des «résultats spectaculaires» ont été obtenus dans son unité genevoise avec la kétamine.

«Nous avons, pour le moment, peu de succès» avec l'eskétamine. D'autant plus décevant qu'un traitement complet par eskétamine «coûte plusieurs milliers d'euros», rappelle-t-il.

D'autres antagoniste des récepteurs NMDA sont en cours d'évaluation. Le rapastinel, un nouveau médicament, est actuellement à l'essai dans six études en traitement de la dépression unipolaire. «C'est une molécule prometteuse qui pourrait aussi

devenir un nouveau traitement de la dépression bipolaire», a souligné le Pr Aubry.

Enfin, des médicaments plus anciens ont donné des résultats intéressants dans la dépression bipolaire en com-

binaison avec des régulateurs de l'humeur, mais des études plus importantes sont nécessaires pour les valider. C'est le cas du pramipexole et du modafinil, deux agonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement de la maladie de Parkinson. ■

Références :

1. Aubry JM, Dépression(s) bipolaire(s) : et si elles étaient plusieurs ? Les stratégies médicamenteuses innovantes, Encéphale 2021, présentation en ligne du 20 janvier 2021.
2. Kato T, Ishigooka J, Miyajima M, Double-blind, placebo-controlled study of lurasidone monotherapy for the treatment of bipolar I depression, Psychiatry and Clinical Neurosciences, 2020 Dec;74(12):635-644.
3. Ishigooka J, Kato T, Miyajima M, Lurasidone in the Long-Term Treatment of Bipolar I Depression: A 28-week Open Label Extension Study, Journal of Affective disorders, 2020 Dec 8;281:160-167.
4. Ostacher M, Ng-Mak D, Patel P, Lurasidone compared to other atypical antipsychotic monotherapies for bipolar depression: A systematic review and network meta-analysis, World Journal of Biological Psychiatry, déc 2018, 19(8):586-601.
5. Early W, Burgess M, Khan B, Efficacy and safety of cariprazine in bipolar I depression: A double-blind, placebo-controlled phase 3 study, Bipolar disorder, juin 2020;22(4):372-384. COS-study protocol), International Journal of Bipolar Disorder, 2018 Apr 5;6(1):11.
6. Joseph B, Parsaik A, Ahmed A, A Systematic Review on the Efficacy of Intravenous Racial Ketamine for Bipolar Depression, Journal of Clinical Psychopharmacology, jan 2021, 41(1):71-75.
7. Souery D, Dépression(s) bipolaire(s) : et si elles étaient plusieurs ?, Revisiter la sémiologie de la dépression bipolaire, Encéphale 2021, présentation en ligne du 20 janvier 2021.



Dépression bipolaire: une sémiologie à part

Dans le trouble bipolaire, les épisodes dépressifs sont largement majoritaires. «Les symptômes dépressifs sont trois fois plus fréquents que les symptômes maniaques ou hypomaniaques dans le trouble de type 1», précise le Pr Aubry. En cas de trouble de type 2, «ils représentent 90% de la symptomatologie».

En comparaison avec la dépression unipolaire, «la récurrence des épisodes dépressifs est plus importante, surtout dans le trouble bipolaire de type 2», a indiqué le Dr Daniel Souery (psychiatre, Belgique), lors d'une autre intervention⁷. Elle est aussi plus souvent atypique (hypersomnie, ralentissement moteur invalidant...) et se rencontre fréquemment dans la dépression post-partum.

La dépression bipolaire est également plus difficile à traiter. «La dépression bipolaire est résistante au traitement médicamenteux dans 50 à 60% des cas.» Le traitement est pourtant essentiel, les épisodes dépressifs étant as-

sociés à un fort risque suicidaire. Comparativement à la population générale, «le risque de suicide est dix fois plus élevé chez les patients bipolaires».

«En tant que clinicien, il faut être attentif à la sémiologie de chacun des épisodes dépressifs et adapter le traitement», a conseillé le Dr Souery, lors d'un échange en ligne avec les participants. Selon lui, il faut opter pour des traitements sédatifs, voire anxiolytiques, dans une dépression avec forte agitation, irritabilité et impulsivité. Un dopaminergique, comme le bupropion, est plus adapté lors d'une dépression avec ralentissement psychomoteur. La durée du traitement est variable. «Il faut être prêt à moduler les doses» et à stopper le traitement en fonction de l'évolution des symptômes.

▼ 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.

Spravato	PP 6% TVA incl.
28 mg solution pour pulvérisation nasale	€ 555,00

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: SPRAVATO 28 mg, solution pour pulvérisation nasale. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dispositif pour pulvérisation nasale contient du chlorhydrate d'eskétagémine équivalent à 28 mg d'eskétagémine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution aqueuse transparente, incolore. **Indications thérapeutiques:** Spravato, en association à un ISRS ou un IRSN, est indiqué chez les adultes pour le traitement des épisodes dépressifs caractérisés résistants n'ayant pas répondu à au moins deux antidépresseurs différents au cours de l'épisode dépressif actuel modéré à sévère. **Posologie et mode d'administration:** La décision de prescrire Spravato doit être prise par un psychiatre. Spravato est destiné à être autoadministré par le patient sous la surveillance directe d'un professionnel de santé. Une séance de traitement consiste en une administration par voie nasale de Spravato et une période d'observation postadministration. L'administration et l'observation post-administration de Spravato doivent avoir lieu dans un cadre clinique approprié. **Évaluation avant traitement:** Avant l'administration de Spravato la pression artérielle doit être mesurée. Si la pression artérielle initiale est élevée, les risques d'augmentation à court terme de la pression artérielle ainsi que le bénéfice du traitement par Spravato doivent être pris en compte. Spravato ne doit pas être administré si une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne représente un risque grave. Les patients atteints d'une affection cardiovasculaire ou respiratoire cliniquement significative ou instable nécessitent des précautions supplémentaires. Chez ces patients, Spravato doit être administré dans un environnement où un équipement de réanimation approprié et des professionnels de santé ayant reçu une formation en réanimation cardiorespiratoire sont disponibles. **Observation post-administration:** La pression artérielle doit être réévaluée environ 40 minutes après l'administration de Spravato et par la suite si cliniquement nécessaire. En raison de la possibilité de sédation, de dissociation et d'augmentation de la pression artérielle, les patients doivent être suivis par un professionnel de santé jusqu'à ce qu'ils soient considérés comme cliniquement stables et prêts à quitter l'établissement de santé. **Posologie:** Les recommandations posologiques pour Spravato sont fournies dans le Tableau 1 et le Tableau 2 (adultes ≥ 65 ans). Il est recommandé de maintenir la dose reçue par le patient à la fin de la phase d'induction pendant la phase d'entretien. Les adaptations posologiques doivent être faites sur la base de l'efficacité et de la tolérance de la dose précédente. Pendant la phase d'entretien, la posologie de Spravato doit être individualisée à la fréquence la plus basse pour maintenir la rémission/réponse. **Tableau 1 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes < 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 56 mg. Doses suivantes : 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 56 mg ou 84 mg une fois par semaine. À partir de la semaine 9 : 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Tableau 2 : Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes ≥ 65 ans: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. Après l'amélioration des symptômes dépressifs, il est recommandé de maintenir le traitement pendant au moins 6 mois. **Recommandations concernant la prise d'aliments et de boissons avant l'administration du traitement:** Étant donné que certains patients peuvent avoir des nausées et des vomissements après l'administration de Spravato, il doit être conseillé aux patients de ne pas manger pendant au moins 2 heures avant l'administration et de ne pas boire de liquides pendant au moins 30 minutes avant l'administration. **Corticoides par voie nasale ou décongestionnants par voie nasale:** Il doit être conseillé aux patients ayant besoin d'utiliser un corticoïde nasal ou un décongestionnant nasal le jour d'une administration de ne pas prendre ces médicaments dans l'heure précédant l'administration de Spravato. **Séance(s) de traitement manquée(s):** Dans le cas où une ou deux séances de traitement sont manquées, la prochaine séance devrait être programmée au moment où la prochaine séance devait avoir lieu selon la fréquence de traitement actuelle. Si plus de 2 séances de traitement ont été manquées, un ajustement de la dose ou de la fréquence de Spravato peut être cliniquement approprié, selon le jugement clinique. **Populations particulières:** Patients âgés (65 ans et plus): Chez les patients âgés la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétagémine (jour 1, dose initiale, voir Tableau 2 cidessus). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, en fonction de l'efficacité et de la tolérance. Insuffisance hépatique: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child Pugh) ou modérée (classe B de Child Pugh). Toutefois, la dose maximale de 84 mg doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. Spravato n'a pas été étudié chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child Pugh). L'utilisation dans cette population n'est pas recommandée. Insuffisance rénale: Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à sévère. Aucune étude sur les patients dialysés n'a été menée. Origine ethnique: Chez les patients d'origine japonaise, la dose initiale de Spravato est de 28 mg d'eskétagémine (jour 1, dose initiale, voir tableau 3). Les doses suivantes peuvent être augmentées par paliers de 28 mg jusqu'à 56 mg ou 84 mg, selon l'efficacité et la tolérance. **Tableau 3: Posologie recommandée pour Spravato chez les adultes d'origine japonaise: Phase d'induction: Semaines 1 à 4 : Dose initiale au jour 1 : 28 mg. Doses suivantes : 28 mg, 56 mg ou 84 mg 2 fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. Les signes indiquant un bénéfice thérapeutique doivent être évalués à la fin de la phase d'induction, afin de déterminer la nécessité de poursuivre le traitement. Phase d'entretien: Semaines 5 à 8 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. À partir de la semaine 9 : 28 mg, 56 mg ou 84 mg toutes les 2 semaines ou une fois par semaine, toutes les modifications de dose doivent être effectuées par paliers de 28 mg. La nécessité de poursuivre le traitement doit être régulièrement réexaminée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Spravato chez les patients pédiatriques âgés de 17 ans et moins n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Spravato dans l'indication du traitement de la dépression résistante chez les enfants de moins de 7 ans n'est pas justifiée. **Mode d'administration:** Spravato est destiné à une utilisation nasale uniquement. Le dispositif pour pulvérisation nasale est un dispositif à usage unique qui délivre un total de 28 mg d'eskétagémine, en deux pulvérisations (une pulvérisation par narine). Pour éviter la perte de médicament, le dispositif ne doit pas être amorcé avant utilisation. Il est destiné à être administré par le patient sous la surveillance d'un professionnel de santé, en utilisant 1 dispositif (pour une dose de 28 mg), 2 dispositifs (pour une dose de 56 mg) ou 3 dispositifs (pour une dose de 84 mg), avec une pause de 5 minutes entre l'utilisation de chaque dispositif. Éternuement après l'administration. Si un éternuement survient immédiatement après l'administration, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. Utilisation de la même narine pour 2 pulvérisations consécutives: En cas d'administration dans la même narine, aucun nouveau dispositif ne doit être utilisé. L'arrêt du traitement par Spravato ne nécessite pas de diminution progressive de la dose ; d'après les données issues des essais cliniques, le risque d'apparition de symptômes de sevrage est faible. **Contre-indications:** - Hypersensibilité à la substance active, la kétamine, ou à l'un des excipients; - Patients pour qui une augmentation de la pression artérielle ou de la pression intracrânienne constitue un risque grave; - Patients présentant une maladie vasculaire de type anévrisme (y compris des vaisseaux intracrâniens, thoraciques, ou de l'aorte abdominale, ou des artères périphériques); - Patients présentant des antécédents d'hémorragie intracérébrale, - Événement cardiovasculaire récent (dans les 6 semaines), y compris infarctus du myocarde (IDM). **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients présentant une dépression résistante traités par Spravato étaient une sensation vertigineuse (30 %), des nausées (27 %), une dissociation (26 %), des céphalées (24 %) et une somnolence (18 %), des vertiges (18 %), une dysgueusie (17 %), une hypoesthésie (11 %) et des vomissements (10 %). **Liste des effets indésirables:** Les effets indésirables rapportés avec l'eskétagémine sont listés dans le tableau cidessus. Au sein de chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont listés par fréquence, en utilisant la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Classe de systèmes d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Affections psychiatriques: **Très fréquent:** dissociation. **Fréquent:** humeur euphorique, agitation, anxiété, illusion, irritabilité, crise de panique, altération de la perception du temps, hallucinations y compris hallucinations visuelles, déréalisation. Affections du système nerveux: **Très fréquent:** sensation vertigineuse, céphalées, dysgueusie, somnolence, hypoesthésie. **Fréquent:** altération mentale, tremblements, léthargie, dysarthrie, paresthésie, sédation. Affections oculaires: **Fréquent:** vision trouble. Affections de l'oreille et du labyrinthe: **Très fréquent:** vertiges. **Fréquent:** hyperacouïe, acouphène. Affections cardiaques: **Fréquent:** tachycardie. Affections vasculaires: **Fréquent:** hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales: **Fréquent:** inconfort nasal, sécheresse nasale y compris croûtes nasales, prurit nasal. Affections gastrointestinales: **Très fréquent:** nausées, vomissements. **Fréquent:** bouche sèche, hypoesthésie buccale. **Peu fréquent:** hypersécrétion salivaire. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** hyperhidrose. Affections du rein et des voies urinaires: **Fréquent:** pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, sensation de modification de la température corporelle. Investigations: **Fréquent:** pression artérielle augmentée. **Description d'effets indésirables sélectionnés:** Dissociation: La dissociation (26 %) a été l'un des effets psychologiques les plus fréquents de l'eskétagémine. D'autres termes associés incluent une déréalisation (1,9 %), une dépersonnalisation (1,7 %), des illusions (1,5 %) et une distorsion temporelle (1,2 %). Ses effets indésirables ont été rapportés comme étant transitoires, autolimitants et survenant le jour de l'administration. La dissociation a été rapportée comme d'intensité sévère à une incidence inférieure à 4 % dans les études. Les symptômes de dissociation ont généralement disparu dans un délai de 1,5 heures après l'administration et une tendance à la diminution de la sévérité a été observée avec le temps lors de traitements répétés. Sédation/Somnolence: Les effets indésirables de type sédation (9,1 %) et somnolence (18,0 %) étaient principalement de sévérité légère ou modérée, survenant le jour de l'administration et disparaissant spontanément le jour même. Les effets sédatifs apparaissent généralement dans un délai d'1,5 heures après l'administration. Les taux de somnolence ont été relativement stables dans le temps lors d'un traitement à long terme. Dans les cas de sédation, il n'a pas été observé de symptômes de détresse respiratoire et les paramètres hémodynamiques (incluant les signes vitaux et la saturation en oxygène) sont restés dans les limites de la normale. Modifications de la pression artérielle: Lors des essais cliniques, les augmentations de la pression artérielle systolique et de la pression artérielle diastolique (PAS et PAD) au fil du temps étaient d'environ 7 à 9 mmHg pour la PAS et d'environ 4 à 6 mmHg pour la PAD 40 minutes après l'administration, et de 2 à 5 mmHg pour la PAS et de 1 à 3 mmHg pour la PAD 1,5 heures après l'administration chez les patients recevant Spravato et des antidépresseurs oraux. La fréquence des élévations de pression artérielle nettement anormales de la PAS (augmentation de ≥ 40 mmHg) allait de 8 % (< 65 ans) à 17 % (≥ 65 ans) et de la PAD (augmentation de ≥ 25 mmHg) allait de 13 % (< 65 ans) à 14 % (≥ 65 ans) chez les patients recevant de l'eskétagémine et un antidépresseur par voie orale. L'incidence des augmentations de la PAS (≥ 180 mmHg) était de 3 % et celle des augmentations de la PAD (≥ 110 mmHg) était de 4 %. **Troubles cognitifs et troubles de la mémoire:** Des troubles cognitifs et des troubles de la mémoire ont été rapportés lors de l'utilisation prolongée de kétamine ou d'abus du médicament. Ces effets n'ont pas augmenté au cours du temps et étaient réversibles après l'arrêt du traitement par la kétamine. Lors des essais cliniques menés à long terme, l'effet de la pulvérisation nasale d'eskétagémine sur le fonctionnement cognitif a été évalué au fil du temps et les performances cognitives sont restées stables. Symptômes des voies urinaires: Des cas de cystite interstitielle ont été rapportés lors d'une utilisation quotidienne et prolongée de la kétamine à des doses élevées. Dans les études cliniques portant sur l'eskétagémine, aucun cas de cystite interstitielle n'a été observé, toutefois un taux plus élevé de symptômes des voies urinaires inférieures (pollakiurie, dysurie, urgence mictionnelle, nycturie et cystite) a été observé chez les patients traités par eskétagémine par rapport aux patients prenant le placebo. **Déclaration des effets indésirables suspectés:** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax: (+33) 3 83 65 61 33, E-mail: crpv@chru-nancy.fr Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi – Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél.: (+352) 2478 5592; Fax: (+352) 2479 5615, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu, Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmaciemedicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B2340 Beerse, Belgium. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: EU/1/19/1410/001 (boîte contenant 1 dispositif pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/002 (boîte contenant 2 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/003 (boîte contenant 3 dispositifs pour pulvérisation nasale); EU/1/19/1410/004 (boîte contenant 6 dispositifs pour pulvérisation nasale). MODE DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION: 21/07/2020. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.****

Ces informations sont destinées aux professionnels de la santé en vue de fournir des informations sur Spravato. Ces informations peuvent vous être envoyées par Janssen. Téléphone : 0800 93 377 • E-mail : janssen@jacb.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV



A new step in the treatment of your patients with treatment-resistant depression (TRD)

SPRAVATO[®] offers the first new approved mechanism of action in 30 years, targeting the glutamate system.^{*SPC,HAR,HIL,WHI,AGO,MIR}

Delivering rapid and superior sustained efficacy for patients.^{**POP,DAL}



Onset as early as
24 hours^{*POP}



70% reduced risk of relapse^{*DAL} in patients who were stable responders at week 16 vs. placebo^{*S}



Unique **nasal spray** administration^{SPC} in case of depression

SPravato - in combination with an SSRI or SNRI - is indicated for adults with a treatment-resistant depression who have not responded to at least two different antidepressant treatments during the current moderate to severe depressive episode.^{SPC}

* Following the development and approval of the SSRI fluoxetine in 1987, the approved treatments (including 'atypical' antidepressants such as mirtazapine, agomelatine, etc.) either targeted the monoaminergic system, or at least had some effect on it.^{FALL,SPR,HIL,MIR,WHI} ** TRANSFORM-2: primary endpoint. As assessed by the difference in MADRS total score between the group with SPRAVATO + oral AD and those with placebo nasal spray + oral AD on Day 28; p=0.02.^{POP} SUSTAIN-1: secondary endpoint. Continued treatment with SPRAVATO significantly prolonged the time to relapse vs. switching to the placebo nasal spray; p=0.003 and <0.001, respectively, in patients with stable remission and a stable response.^{DAL} * As measured by the MADRS total score. Efficacy after 24 hours was not an endpoint in the TRANSFORM-2 study.^{SPC} * Secondary endpoint.^{DAL} † A stable response was defined as follows: patients whose MADRS total score decreased by ≥50% from the baseline in the last 2 weeks of the optimisation phase, but without reaching the criteria for stable remission. Stable remission was defined as a MADRS total score of ≤12 during at least 3 of the last 4 weeks of the optimisation phase, where the MADRS total score could be missing once or >12 in weeks 13 or 14, and ≤12 should be in weeks 15 and 16.^{DAL}



© Janssen-Cilag NV - CP-193233 - 16-nov-2020 - vurer Luc Van Der Veken, Antwerpseweg 15-17, 2340 Breese

Enfants tyrans: des parents expérimentent la non-violence façon Gandhi



Les présentations de l'Encéphale abordent des thèmes très variés et ont permis cette année encore de porter à la connaissance de la communauté médicale des approches thérapeutiques novatrices. C'est le cas de celle déployée du CHU de Montpellier où les parents victimes de leur enfant au comportement tyrannique peuvent rejoindre des groupes de parole. Initié il y a cinq ans, ce programme a été présenté par le Dr Nathalie Franc (pédopsychiatre, CHU de Montpellier) lors d'une session intitulée «Enfants tyrans, parents non-violents». Son but: lever le secret et la honte de ces parents tyrannisés par leur enfant – exemplaire en dehors du foyer familial – et leur apprendre à utiliser la résistance non-violente, cette doctrine politique popularisée par Gandhi.

Marine Cygler

Les pédopsychiatres ont du mal à prendre en charge ces enfants. Les premiers retours sur cette expérience de thérapie, expérimentée dans le Service du Pr Diane Purper-Ouakil et fondée sur la résistance non-violente, sont d'autant plus intéressants. Si les résultats du programme de recherche, REACT, qui a inclus 82 familles, sont en cours d'analyse, le Dr Nathalie Franc a détaillé les différents aspects de la méthodologie.

Une inversion de la hiérarchie familiale

Dans les familles où un enfant a un comportement tyrannique, toutes les décisions d'ordre familial sont prises pour ne pas contrarier l'enfant. «Où on s'assoit à table ? Où partir en vacances ? Lequel ira en premier dans la salle de bain ?...», énumère N. Franc. «Tout est calculé par peur de l'enfant. Le parent

est entravé dans son autorité ».

Cette crainte des parents est nourrie par le fait qu'ils subissent différents types de maltraitances: verbales, psychologiques allant jusqu'aux menaces de suicide, financières ou encore physiques avec des bousculades ou des coups.

Les parents sont invités à répondre à un questionnaire. Deux réponses affirmatives sur cinq doivent alerter.

1. Votre enfant est-il violent verbalement/ physiquement ?
2. Avez-vous peur de votre enfant, de ses réactions ?
3. Considérez-vous que vous décidez en fonction de votre enfant ?
4. Avez-vous honte de ce que vous faites pour votre enfant ?
5. Avez-vous renoncé à des choses importantes pour vous (vs votre enfant) ?

Un problème qui démarre tôt

Ces enfants n'ont pas de troubles du comportement à l'extérieur: ils sont au contraire parfaits car ils ont besoin de contrôler leur image. Reste qu'ils ont des difficultés à gérer leurs émotions.

D'ailleurs, ils ont souvent eu des crises de colère clastique dès le plus jeune âge. Selon la spécialiste, ils présentent à la fois une dysrégulation émotionnelle – 70% des enfants dont les parents sont dans le programme ont un TDAH, et un profil anxieux.

«On retrouve au départ un schéma d'hyper-accomodation familiale, autrement dit les parents vont être dans une forme de surprotection pour éviter de confronter l'enfant à ses difficultés. Cela représente une forme de non-exposition et l'enfant ne progresse pas dans ses difficultés», explique-t-elle.

Ce qui rend la prise en charge compliquée: «ils n'ont pas de motivation, ils n'ont pas besoin de changer puisqu'il y a hyper-accomodation familiale» témoigne-t-elle. D'ailleurs, elle suggère de rechercher les schémas de «thérapie achetée», à savoir que de l'argent, des temps de jeux vidéo ou de sortie ont été concédés pour que l'enfant accepte d'aller voir le psy. Il fait «partie du profil de ces enfants de ne pas vouloir venir nous voir et de ne rien mettre en place de ce qui est proposé».

Etre violent, c'est perdre

Pour Nathalie Franc, ce sont donc sur les parents qu'il faut s'appuyer comme moteur du changement. Et ce sont eux qui sont la cible du programme montpelliérain inspiré par le psychiatre israélien Haim Omer qui a adapté la doctrine sociopolitique de la résistance non-violente aux enfants à comportement tyranique. La violence de ces enfants se met en place quand les parents tentent de diminuer l'hyper-accomodation. Plus l'enfant grandit et entre dans l'adolescence, plus les réactions sont violentes.

Le Pr Omer de l'université de Tel-Aviv propose, qu'à l'instar des minorités défendant leurs droits civiques, les parents défendent leur légitimité de droit par la non-violence. La réponse violente entretient la violence alors que recourir à la non-violence de façon ferme et stable permet de désactiver la violence. «On explique aux parents qu'ils ne pourront pas contrôler leur enfant mais ils pourront se contrôler eux-mêmes» indique Nathalie Franc. Elle cite Gandhi à qui l'on prête la formule: «Quand on frappe l'eau de toutes ses forces, le bras se fatigue avant l'eau».

Pour mieux inciter les parents à entrer dans la résistance non-violente, la pédopsychiatre s'attache à décrire précisément les mécanismes de l'escalade de la violence. Elle distingue l'escalade réciproque et l'escalade douce. Dans la première, les parents sentent le besoin de réagir à la violence de leur enfant: ils haussent le ton, adoptent un ton plus sec, les punissent. Face à des enfants qui ne gèrent pas leurs émotions, le ton monte encore et arrivent la violence et les coups. Les parents sont doublement perdants: le parent va devoir inhiber sa propre force physique donc l'enfant sera gagnant sur l'aspect physique mais aussi sur l'aspect psychologique parce que le parent aura recouru à la violence, une erreur éducative que l'enfant pourra utiliser contre son parent. Dans l'escalade douce, les parents s'exercent trop, indique Nathalie Franc. «Au final, cela n'aboutit qu'au mépris et à une sorte de soumission».

Ce qu'il se passe dans les groupes

Dans les groupes de parents – environ 300 parents ont été reçus jusqu'à présent –, les thérapeutes développent trois grands principes:

- Eviter les escalades.
- Lutter contre la violence.
- Parler, c'est s'affaiblir. «C'est un point important car les techniques sont fondées sur le silence. Or les familles [qui participent au programme] sont souvent des familles où l'on parle beaucoup et on s'affaiblit de trop parler» commente le Dr Franc.

Au fur et à mesure des séances de groupes – en général une dizaine –, les parents vont s'engager dans différentes étapes. La première est de rédiger et de lire une déclaration de non-violence. Les parents annoncent à leur enfant leur refus de la violence et leur volonté de sortir du secret. Pour cela, ils doivent constituer un réseau de soutien formé de proches,

grands-parents, animateurs sportifs, parents de copains... Ce réseau est informé de la situation, et l'enfant de l'existence de ce réseau. D'expérience, Nathalie Franc indique que cette façon de soumettre l'enfant au jugement social est une étape particulièrement difficile pour les parents. Ce réseau de soutien peut être «appelé à la rescousse» lors de crises très violentes. Pour faire face aux crises violentes, la pédopsychiatre conseille les réactions différées 24 à 48 heures pour éviter les escalades. Elle propose par exemple le sit-in qui consiste à rejoindre son enfant dans sa chambre et à s'asseoir par terre pour reparler de la colère à distance, de parler peu mais parler juste. L'objectif n'est pas d'obtenir une solution venant de l'enfant mais de faire une action de présence, silencieuse, pour reprendre l'autorité. «On le fait jouer en jeu de rôle aux participants qui mesurent ainsi la force du silence.» témoigne Nathalie Franc. Avant de lancer, «La résistance non-violente, c'est aussi de la résistance». ■

The advertisement features a white background with a decorative border of purple, blue, and yellow curved lines. At the top center, the text reads "Steglatro® (ertugliflozin)". Below this, on the left, is "Segluromet® (ertugliflozin and metformin HCl)" and on the right is "Steglujan® (ertugliflozin and sitagliptin)". In the bottom right corner, there is a small text: "LU-STE-00005 - Date of last revision : 04/2020".

Dépression bipolaire sévère: le traitement par électroconvulsivothérapie fait ses preuves



Selon de nouvelles études, le traitement de la dépression sévère par électrochocs (électroconvulsivothérapie) est encore plus efficace chez les patients bipolaires, en particulier les plus âgés. Ces résultats, qui contribuent à valoriser une thérapie mal considérée, ont été présentés lors d'une session du congrès virtuel Encéphale 2021, consacrée aux nouveautés dans la prise en charge du trouble bipolaire¹.

Vincent Richeux

«L'électroconvulsivothérapie a prouvé son efficacité dans la prise en charge de la dépression bipolaire» et se présente comme «un traitement de choix» dans cette indication, a affirmé le Dr Clelia Quiles (unité de psychiatrie adulte, CH Charles Perrens, Bordeaux), lors de sa présentation.

Selon la psychiatre, cette approche pourrait même être proposée en première intention, surtout dans les situations d'urgence, lorsqu'il existe un risque suicidaire élevé.

Egalement connue sous le nom de sismothérapie, l'électroconvulsivothérapie (ECT) consiste à envoyer dans la zone frontale du cerveau un bref courant électrique, à l'aide d'électrodes placées au niveau des tempes. L'objectif est de déclencher une crise convulsive généralisée. La thérapie est pratiquée pendant une anesthésie générale d'une dizaine de minutes.

Il est encore difficile d'expliquer l'effet de ces impulsions électriques sur

le cerveau. Selon certains chercheurs, les mécanismes mis en jeu par le système nerveux pour stopper les crises convulsives auraient un effet sur les circuits neuronaux impliqués dans la dépression.

D'autres estiment que le bénéfice est lié à la libération importante de neurotransmetteurs pendant les convulsions.

Egalement indiqué dans les phases maniaques

L'ECT est indiquée dans le traitement en urgence de la dépression, dans les formes agitées et anxieuses, les mélancolies délirantes et en cas de catatonie. Elle est aussi indiquée en cas de

«L'ECT est indiquée dans le traitement en urgence de la dépression, dans les formes agitées et anxieuses, les mélancolies délirantes et en cas de catatonie.»

«Après une session de 12 séances, on estime que 70 à 80% des patients en dépression sévère répondent au traitement.»

dépression résistante et chez les sujets plus vulnérables au traitement pharmacologique, comme les patients âgés ou les femmes enceintes.

Après une session de 12 séances, on estime que 70 à 80% des patients en dépression sévère répondent au traitement. Un résultat bien supérieur à ceux obtenus avec les antidépresseurs, surtout dans le cas de la dépression bipolaire, qui s'avère particulièrement résistante au traitement médicamenteux.

Si le traitement a trouvé sa place dans la prise en charge de la dépression résistante, les données concernant la dépression bipolaire restent assez limitées, a souligné Dr Quiles. Le manque d'études évaluant l'ECT dans cette indication est souvent justifiée par la crainte de provoquer un virage de l'humeur, en la faisant basculer vers la phase maniaque.

Pourtant, «il est important de souligner que l'ECT est aussi un traitement de l'épisode maniaque» du trouble bipolaire, a tenu à rappeler la psychiatre, qui est également responsable de l'unité ECT du centre hospitalier bordelais. En cas de virage maniaque sous électrostimulation, il est recommandé de ne pas stopper le traitement, mais au contraire le poursuivre, «ce qui stabilisera l'humeur».

Malgré une littérature peu abondante, «l'ECT a montré son efficacité dans toutes les phases du trouble bipolaire» et cette option thérapeutique trouve désormais sa place dans les recommandations sur la prise en charge du trouble bipolaire, mais en deuxième ou troisième intention, après échec des traitements médicamenteux.

Réponse plus rapide au traitement

Une récente méta-analyse est venue confirmer son intérêt en montrant une supériorité dans le traitement de la dépression bipolaire sévère, par rapport à la dépression non bipolaire².

L'analyse, qui porte sur 19 études pour un total de 1 626 patients, révèle en effet un taux de réponse au traitement de 77% chez les patients bipolaires, contre 74% chez les non bipolaires.

La réponse au traitement était définie par une diminution de moitié du score de l'échelle de dépression de *Montgomery-Åsberg Depression*

Rating Scale (MADRS) ou de Hamilton (HAM-D). Le nombre moyen de séances d'ECT nécessaires pour obtenir une réponse est également apparu plus faible dans le cas de patients bipolaires.

Les résultats de cette méta-analyse montre que «le traitement par ECT donne une réponse plus rapide dans la dépression bipolaire que dans la dépression non bipolaire», souligne le Dr Quiles.

Une autre étude, tout aussi récente, a permis de mieux définir le profil des patients répondeurs³. Menée en Suède, elle a inclus 1 251 patients hospitalisés et traités par ECT, entre 2011 et 2016, pour un épisode dépressif bipolaire.

La réponse au traitement était définie par une hausse de 1 ou 2 points du score CGI-I (*Clinical Global Impression-Improvement*).



Saviez-vous que l'amylose cardiaque est plus fréquente chez les personnes âgées de plus de 60 ans ?¹

Scannez le code et apprenez-en plus !



210310 - March 2021
1. Donnelly JP, Hanna M. Cardiac amyloidosis: An update on diagnosis and treatment. *Cleve Clin J Med.* 2017 Dec;84(12 Suppl 3):12-26.

www.amyloidose.be/FR

«La thérapie est moins efficace chez les patients qui souffrent également d'un trouble de la personnalité ou d'un trouble obsessionnel compulsif.»

L'étude a rapporté un taux de réponse moyen de plus de 80%. Un résultat qui confirme une «excellente efficacité» de l'ECT dans le traitement de la dépression bipolaire, a souligné le Dr Quiles. Une analyse complémentaire montre que ce sont surtout les patients les plus âgés qui répondent le mieux au traitement par électrochocs.

Le lithium en post-ECT

En revanche, la thérapie est moins efficace chez les patients qui souffrent également d'un trouble de la personnalité ou d'un trouble obsessionnel compulsif.

De même, un antécédent de traitement par lamotrigine, un médicament indiqué à la fois dans la prévention des crises épileptiques et des épisodes dépressifs, est associée à une efficacité moindre de l'ECT dans la dépression bipolaire.

«Un antécédent de traitement par lamotrigine apparaît dans cette étude comme un marqueur de forte résistance», puisque cela sous-entend que le médicament a été abandonné au profit de molécules plus efficaces, a précisé la praticienne.

Pour autant, ce traitement largement utilisé pour stabiliser l'humeur n'est pas en lui-même, selon elle, une contre-indication à l'électrostimulation, bien au contraire: «beaucoup d'études montrent que la lamotrigine potentialise l'efficacité de l'ECT».

«Je ne vois pas d'inconvénient à associer la lamotrigine» au traitement par électrostimulation, a indiqué le Dr Quiles. En dessous de 200 mg par jour, «la lamotrigine modifie peu les

paramètres de stimulation» à l'inverse du divalproate de sodium ou du carbamazépine.

Concernant le traitement d'entretien, «il est pertinent de maintenir l'ECT en espaçant progressivement les séances», précise le Dr Quiles. En post-ECT, «le traitement par lithium est celui qui a montré la meilleure efficacité» pour prévenir le risque de rechute.

Amnésie antérograde transitoire

L'électroconvulsivothérapie a toutefois l'inconvénient de provoquer des altérations cognitives, en majorité une amnésie de type rétrograde. «Les patients ont des difficultés à se souvenir de la période pendant laquelle l'ECT a été réalisée.» Si les amnésies antérogades semblent transitoires, celles de type rétrogrades peuvent se maintenir, «même des années plus tard».

Malgré son efficacité de plus en plus avérée, cette approche reste associée

à des représentations négatives, qui amènent à restreindre son utilisation et à la considérer comme une option de dernier recours. «Il est dommage que ces représentations persistent alors que le traitement est standardisé et quasiment sans risque», souligne la psychiatre. Le risque est essentiellement lié à l'anesthésie générale.

A l'unité de psychiatrie adulte du CH Charles Perrens de Bordeaux, une consultation pré-ECT est organisée pour rassurer le patient, a indiqué le Dr Quiles. «Souvent, on leur fait visiter l'unité et on leur montre également la procédure», avant d'initier le traitement. ■

Références:

1. Quiles C, Dépression(s) bipolaire(s): et si elles étaient plusieurs. L'actualité des thérapeutiques de stimulation, Congrès Encéphale 2021, session virtuelle du 21 janvier 2021.
2. Bahji A, Hawken ER, Sepehry AA, Cabrera CA, ECT beyond unipolar major depression: systematic review and meta-analysis of electroconvulsive therapy in bipolar depression, Acta Psychiatrica Scandinavica, mars 2019; 139(3):214-226.
3. Popiolek K, Bejerot S, Brus O, Electroconvulsive therapy in bipolar depression - effectiveness and prognostic factors, Acta Psychiatrica Scandinavica, sept 2019; 140(3):196-204.

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

N° APB (CNK)	Lynparza [®]		Prix ex-usine TVA excl.
	100mg	112 cprs	
3716-677	100mg	112 cprs	€ 4980.00
3716-669	150mg	112 cprs	€ 4980.00



DARE TO DREAM

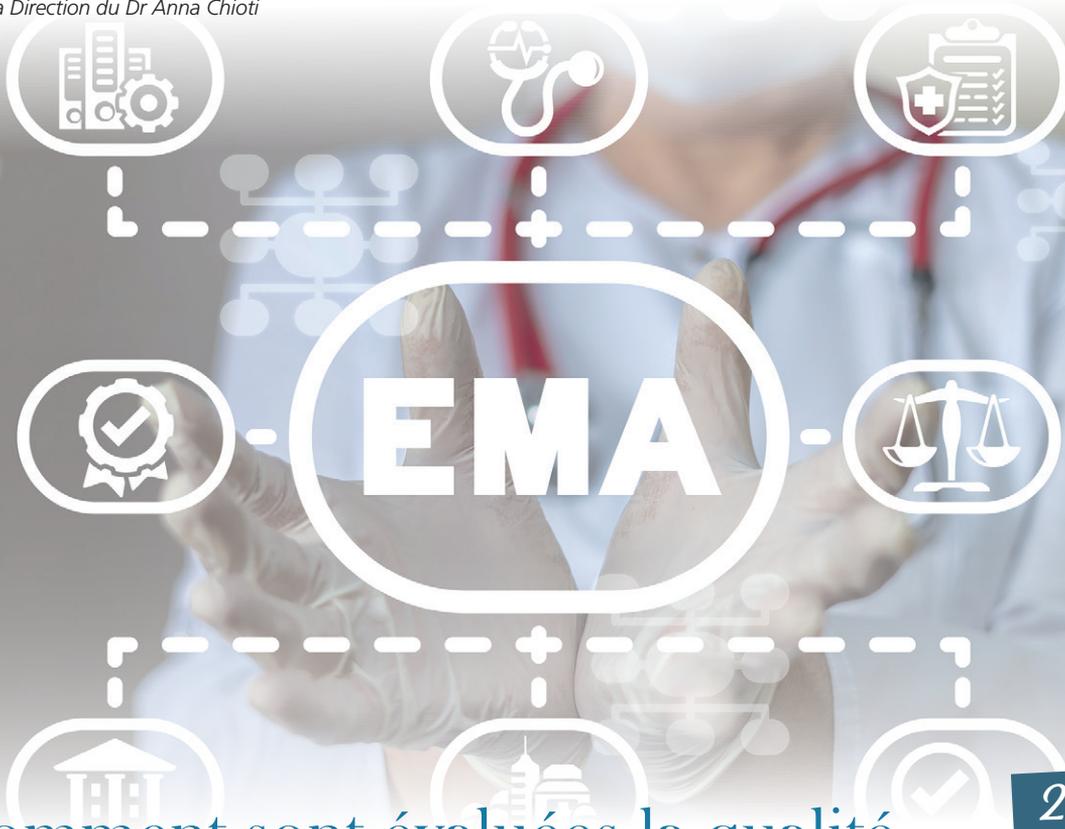
LYNPARZA[®] est le premier inhibiteur de la PARP approuvé comme traitement d'entretien de première ligne pour les femmes atteintes d'un cancer de l'ovaire avancé nouvellement diagnostiqué avec mutation BRCA* (1-4)**

*les patients avec mutation BRCA germinale ou somatique; ** LYNPARZA[®] est remboursé lorsqu'il est administré en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif nouvellement diagnostiqué avec mutation BRCA, en réponse à une première ligne de chimiothérapie à base de platine - Les critères de remboursement de LYNPARZA(R) sont consultables via <https://ondpanon.riviz.fgov.be/SSPWebApplicationPublic/fr/Public/ProductSearch> (consulté le 23/03/2021)

Références: 1. Lynparza[®] 100 mg and 150 mg film-coated tablets. Summary of Products Characteristics. February 2021; 2. Lynparza[®] 50 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. February 2021; 3. Zejula 100 mg hard capsules. Summary of Product Characteristics. TESARO Bio B.V. Amsterdam, Netherlands. November 2020; 4. Rubraca film-coated tablets. Summary of Products Characteristics. Clovis Oncology UK Ltd. Cambridge, United Kingdom. June 2019.

INFORMATIONS ESSENTIELLES 1.DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. **2.COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE/LYNPARZA.100 mg, comprimés pelliculés** Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. **Excipient à effet notoire:** Ce médicament contient 0,24 mg de sodium par comprimé de 100 mg et 0,35 mg de sodium par comprimé de 150 mg Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3.FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Comprimé jaune à jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP100 » sur une face et lisse sur l'autre face. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Comprimé vert à gris-vert, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4.INFORMATIONS CLINIQUES 4.1.Indications thérapeutiques** Cancer de l'ovaire Lynparza est indiqué en monothérapie pour le : - traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de chimiothérapie à base de platine. - traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. Lynparza en association au bévacizumab est indiqué pour le : - traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial avancé (stades FIGO III et IV) de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif et qui sont en réponse partielle ou complète à une première ligne de traitement associant une chimiothérapie à base de platine au bévacizumab et dont le cancer est associé à un statut positif de la déficience en recombinaison homologue (HRD), défini par une mutation des gènes BRCA1/2 et/ou une instabilité génomique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Cancer du sein** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patientes adultes atteintes d'un cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2-négatif et présentant une mutation germinale des gènes BRCA1/2. Les patients doivent avoir été précédemment traités avec une anthracycline et un taxane au stade (néo)adjuvant ou métastatique sauf si les patients n'étaient pas éligibles à ces traitements (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les patients atteints d'un cancer du sein récepteurs hormonaux (RH)-positifs doivent également avoir présenté une progression pendant ou après une hormonothérapie antérieure ou être considérés comme non éligibles à l'hormonothérapie. **Adénocarcinome du pancréas** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patients adultes atteints d'un adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 et dont la maladie n'a pas présenté de progression après au moins 16 semaines d'une chimiothérapie de première ligne à base de platine. **Cancer de la prostate** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement des patients adultes atteints d'un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, avec mutation des gènes BRCA1/2 (germinale et/ou somatique) et qui ont progressé après un traitement antérieur incluant une hormonothérapie de nouvelle génération. **4.2.Posologie et mode d'administration** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Sélection des patients** **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire avancé avec mutation des gènes BRCA après une chimiothérapie de première ligne:** Avant d'initier un traitement par Lynparza pour le traitement d'entretien de première ligne du cancer épithélial de haut grade de l'ovaire (CEO), du cancer des trompes de Fallope (CTF) ou du cancer péritonéal primitif (CPP), les patientes doivent avoir une confirmation qu'elles sont porteuses d'une mutation germinale et/ou somatique délétère ou suspectée délétère des gènes de prédisposition au cancer du sein (BRCA) 1 ou 2 utilisant une méthode de test validée. **Traitement d'entretien du cancer de l'ovaire récidivant sensible au platine:** Il n'est pas nécessaire d'effectuer un test BRCA1/2 avant d'utiliser Lynparza en monothérapie pour le traitement d'entretien d'une récidive du CEO, du CTF ou du CPP, qui sont en réponse complète ou partielle à une chimiothérapie à base de platine. **Traitement d'entretien de première ligne du cancer de l'ovaire avancé avec un statut positif de la HRD en association au bévacizumab:** Avant d'initier un traitement par Lynparza en association au bévacizumab pour le traitement d'entretien de première ligne du CEO, du CTF ou du CPP, les patientes doivent avoir confirmation de la présence d'une mutation délétère ou suspectée délétère des gènes BRCA1/2 et/ou d'une instabilité génomique, en utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Cancer du sein métastatique HER2-négatif avec mutation gBRCA1/2:** Pour le cancer du sein localement avancé ou métastatique HER2 (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2) négatif et concernant les mutations germinales des gènes de prédisposition au cancer du sein (gBRCA1/2), les patients doivent avoir une mutation délétère confirmée ou suspectée gBRCA1/2 avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutationnel gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux BRCA1/2 dans le cancer du sein ne sont actuellement pas disponibles. **Traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation gBRCA après une chimiothérapie de première ligne:** Pour le traitement d'entretien de l'adénocarcinome du pancréas métastatique avec mutation germinale des gènes BRCA1/2 après une chimiothérapie de première ligne, les patients doivent avoir la confirmation qu'ils sont porteurs d'une mutation gBRCA1/2 délétère ou présumée délétère avant que le traitement par Lynparza ne soit initié. Le statut mutationnel gBRCA1/2 doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée. Les données démontrant la validation clinique des tests tumoraux BRCA1/2 dans l'adénocarcinome du pancréas ne sont actuellement pas disponibles. **Cancer de la prostate métastatique résistant à la castration avec mutation des gènes**

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



2^e partie

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. Suivi de l'inocuité tout le long du cycle du médicament et pharmacovigilance.

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 sécurité

L'évaluation de la sécurité des médicaments est essentielle et ce tout au long de leur cycle de vie, depuis la découverte et le développement en laboratoire, jusqu'aux études cliniques chez l'homme en vue de l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM). Mais les médicaments restent sous surveillance continue une fois commercialisés. Ainsi, le rapport bénéfices/risques des produits est évalué en permanence pour prendre notamment la mesure des effets indésirables connus ou nouvellement identifiés. En cas de risque pour la santé, un médicament peut se voir appliquer une restriction ou une modification des indications. Le médicament peut également faire l'objet d'un retrait du marché.

Depuis une quinzaine d'années, des plans de gestion des risques (PGR) sont mis en place et permettent de mieux connaître la sécurité d'em-

ploi de certains médicaments, dès leur mise sur le marché, en les étudiant en situation réelle de consommation.

Le diagramme ci-dessous montre un aperçu des principales études d'évaluation de l'innocuité menées au cours du processus de développement du médicament.

L'importance de la pharmacovigilance

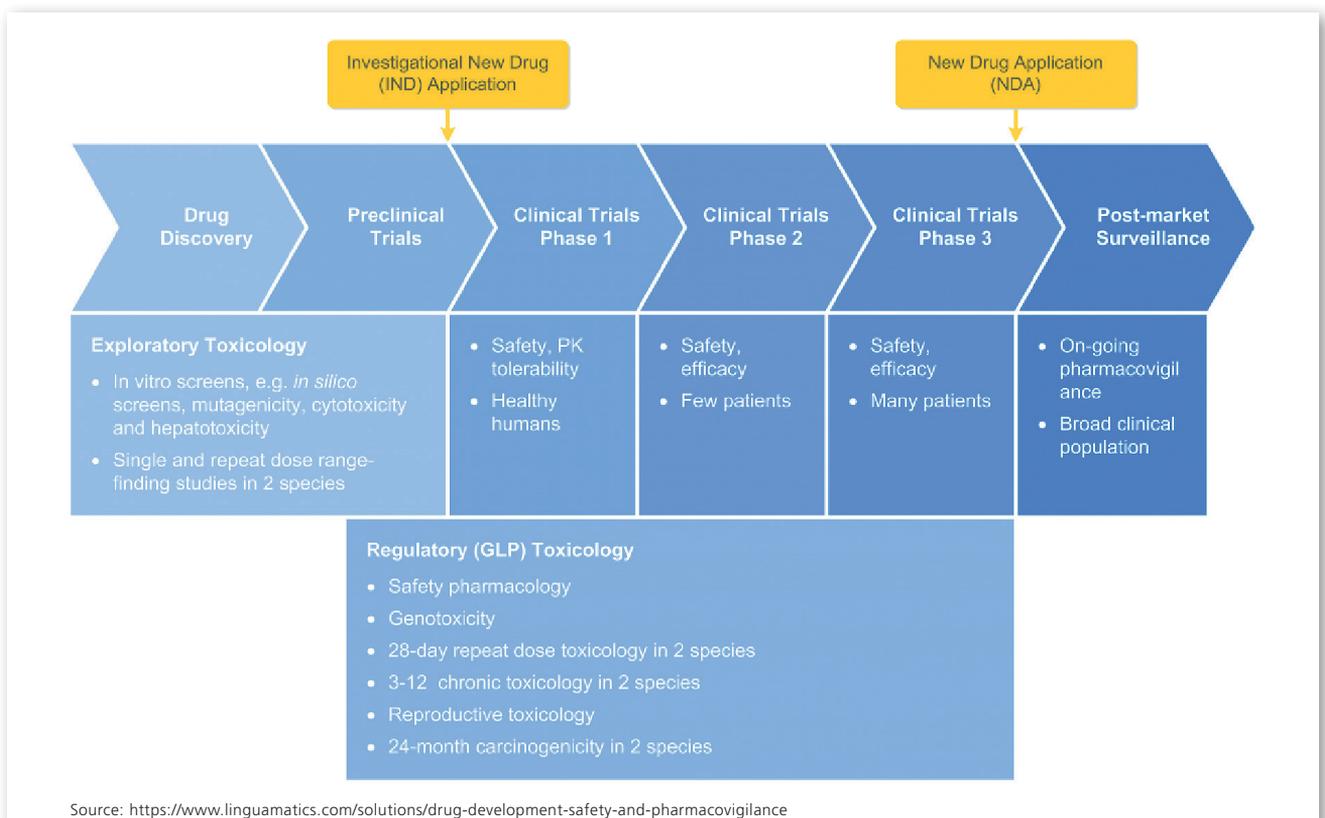
La tragédie de la thalidomide au milieu du XX^e siècle a déclenché une série d'activités qui faisaient partie d'un effort mondial visant à éviter une récurrence.

La thalidomide a été synthétisée par la firme allemande Chemie Grunenthal en 1953. Après des tests sur des animaux et sur des humains, ayant démontré un bon profil de sécurité, la thalidomide a été lancée sur le marché Ouest-Allemand.

Dans les années soixante, la thalidomide était utilisée en Europe et au Canada chez les femmes enceintes comme sédatif et antiémétique. En 1961, Chemie Grunenthal a soumis l'autorisation de mise sur le marché auprès de la FDA aux Etats-Unis, qui réclamait alors des documents supplémentaires.

Les demandes de clarification émanaient de la survenue de cas de phocomélie dans divers pays européens ainsi que des cas de neuropathie périphérique. De plus en plus de médecins ont été persuadés qu'il y avait un lien de causalité hautement probable entre la prise de thalidomide pendant la grossesse et la survenue de malformations congénitales.

La firme a dû ordonner le retrait de la molécule et celui de tous les autres médicaments contenant de la thalidomide au niveau mondial. Mais cette tragédie aura affecté environ 12.000 enfants dans 46 pays.



PHARMACOVIGILANCE



QU'EST-CE QUE LA PHARMACOVIGILANCE ?

L'OMS définit la pharmacovigilance comme étant la science et les activités relatives à la détection, à l'évaluation, à la compréhension et à la prévention des effets indésirables ou de tout autre problème liés aux médicaments.*

UTILITÉ DE RAPPORTER DES EFFETS INDÉSIRABLES ?

Permettre l'évaluation de la balance bénéfico-risque et ce tout au long de la vie d'un médicament.

Désormais des résultats de tests spécifiques pour évaluer l'effet tératogène des nouvelles substances seront exigés par les instances qui approuvent les nouveaux médicaments.

En conséquence, à partir du milieu des années soixante-dix, la FDA a renforcé ses exigences, notamment en refusant de prendre en compte les résultats issus des essais cliniques réalisés dans d'autres pays, considérant qu'ils ne répondaient pas aux mêmes critères d'éthique et de sécurité pour les participants qu'aux Etats-Unis.

Au cours des cinquante dernières années, il y a eu une croissance constante de la science maintenant connue sous le nom de pharmacovigilance avec un virage exponentiel ces dernières années. Au cours de cette croissance, diverses terminologies et paramètres ont été introduits pour permettre la communication et les échanges entre les parties prenantes sur le terrain.

Par ailleurs, la portée de la pharmacovigilance a considérablement augmenté et est maintenant considérée comme incluant les domaines suivants:

- Effets indésirables ou réactions indésirables au médicament.
- Erreurs de médication.

- Médicaments contrefaits ou de qualité inférieure.
- Manque d'efficacité des médicaments.
- Mauvaise utilisation et/ou abus de médicaments.
- Interactions entre les médicaments.
- Expositions particulières: femmes enceintes ou allaitantes.
- Usages hors indications.

Coordination de la pharmacovigilance au niveau européen

L'Agence européenne des médicaments (EMA) coordonne le système de pharmacovigilance de l'Union européenne (UE) et gère des services et des processus pour soutenir la pharmacovigilance dans l'UE.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Avant d'autoriser l'utilisation d'un médicament, les preuves de sa sécurité et de son efficacité se limitent aux résultats d'essais cliniques, où les patients sont soigneusement sélectionnés et suivis de très près dans des conditions contrôlées.

Cela signifie qu'au moment de l'autorisation d'un médicament, celui-ci a été testé sur un nombre relativement

restreint de patients sélectionnés pendant une durée limitée.

Après autorisation, le médicament peut être utilisé chez un grand nombre de patients, pendant une longue période et avec d'autres médicaments. Certains effets secondaires peuvent apparaître dès lors dans ces circonstances.

Il est donc essentiel que la sécurité de tous les médicaments soit surveillée tout au long de leur utilisation dans la pratique des soins de santé.

Le droit de l'UE impose donc à chaque titulaire d'autorisation de mise sur le marché, à l'autorité nationale compétente et à l'EMA de mettre en place un système de pharmacovigilance.

Le système global de pharmacovigilance de l'UE fonctionne grâce à une coopération entre les États membres de l'UE, l'EMA et la Commission européenne. Dans certains États membres, des centres régionaux sont en place sous la coordination de l'autorité nationale compétente.

Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC)

Le Comité d'évaluation des risques de pharmacovigilance (PRAC) de l'EMA est chargé d'évaluer et de surveiller la sécurité des médicaments à usage humain. Il est composé d'experts en sécurité des médicaments issus des autorités réglementaires des États membres, ainsi que d'experts scientifiques et de représentants de patients et de professionnels de santé désignés par la Commission européenne.

L'EMA soutient le PRAC en fournissant des données issues de la pratique clinique disponibles dans des dossiers de santé électroniques ou des bases de données de prescription.

Le Luxembourg est représenté au sein du PRAC par Anne-Cécile Vuillemin, Pharmacien Inspecteur, toxicologue, en charge de la pharmacovigilance au sein de la Division de la Pharmacie et des Médicaments (DPM).

Surveillance des effets indésirables suspectés

L'Agence est chargée de développer et de maintenir EudraVigilance, un système de gestion et d'analyse des informations sur les effets indésirables suspectés des médicaments autorisés dans l'Espace économique européen (EEE).

EudraVigilance est un référentiel unique pour les rapports d'effets indésirables suspectés observés dans la pratique de la santé et les essais cliniques. Il est utilisé par les États membres, l'Agence et l'industrie.

Le PRAC évalue les signaux de sécurité d'EudraVigilance et peut recommander une action réglementaire en conséquence.

L'EMA publie les données d'EudraVigilance dans la base de données européenne des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments.

Les utilisateurs peuvent afficher le nombre total de rapports individuels d'effets indésirables suspectés soumis à EudraVigilance pour chaque médicament autorisé au niveau central.

«Un PGR, c'est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments.»

Collaborations internationales

L'Agence travaille en étroite collaboration avec un certain nombre de partenaires internes, notamment:

- La *United States Food and Drug Administration* (FDA): partage d'informations sur les questions de sécurité des médicaments et sur les mesures réglementaires prévues, l'information du public et la communication avant la prise de décision et la publication.
- L'Organisation mondiale de la santé (OMS): communication de toutes les mesures prises concernant les médicaments autorisés au niveau central qui peuvent avoir une incidence sur la protection de la santé publique dans les pays hors de l'UE.

L'*Uppsala Monitoring Center* (UMC) a été créé à Uppsala, en Suède en 1978 en tant que Centre collaborateur de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) pour la surveillance internationale des médicaments. L'UMC gère les aspects techniques et scientifiques du réseau mondial de pharmacovigilance de l'OMS.

La Division de la Pharmacie et des Médicaments a œuvré pour que le Luxembourg rejoigne l'UMC en 2020.

Le suivi «sur mesure» des médicaments à travers les Plans de Gestion des Risques (PGR)

Un PGR, c'est l'ensemble des dispositions mises en œuvre pour minimiser les risques potentiels dans l'usage des médicaments. Avant la mise sur le marché, le PGR identifie les risques connus et potentiels. Après la mise sur le marché, le PGR fixe les moyens à mettre en œuvre pour repérer les risques non prévus.

Le PGR est systématique pour tout nouveau médicament. En effet, toutes les spécialités pharmaceutiques mises sur le marché depuis 2005 en Europe, entraînent l'obligation, pour chaque laboratoire, d'assortir sa demande de mise sur le marché d'un Plan de Gestion des Risques (PGR). Ces PGR peuvent également comporter des mesures spécifiques additionnelles au niveau de chaque pays.

Le PGR n'implique pas qu'un médicament est spécialement «à risques», mais il constitue une garantie supplémentaire de suivi des événements de pharmacovigilance, qui feront l'objet d'une surveillance «personnalisée», en plus des procédures classiques de pharmacovigilance.

Le Plan de Gestion des Risques constitue un progrès en termes de surveillance, car il implique d'évaluer de façon continue, dans les conditions réelles d'utilisation du médicament, le rapport bénéfice/risque de ce dernier (p.ex. essais cliniques post-AMM ou collecte de données dans des registres). Le PGR détaille également les actions concrètes mises en œuvre pour minimiser les risques d'un produit (distribution de carnets de

The screenshot shows the EudraVigilance website interface. At the top, there is a blue header with the European Union flag and the text: "Base de données européenne des rapports d'effets indésirables susceptibles d'être liés à l'utilisation de médicaments". To the right of the header are links for "Contacts | FAQ | Glossaire" and a language dropdown menu set to "français (fr)". Below the header is a navigation bar with links: "Accueil", "À propos d'EudraVigilance", "Comprendre les rapports", "Recherche", "Sécurité des médicaments", and "Switch to Veterinary". The main content area is titled "Accès en ligne aux rapports sur les effets indésirables" and features an image of white pills. To the right of the image is a search box with a magnifying glass icon and the text "Rechercher un rapport". Below the search box is a button that says "Rechercher ici des rapports sur les effets indésirables suspectés des médicaments". To the left of the search box is a text box explaining that users can consult data on adverse reactions on the website and that access is possible by drug name or active substance name.



suivi, livrets d'information, programme d'accompagnement, etc.).

Depuis la crise COVID-19 et la nécessité de développer rapidement des vaccins sûrs et efficaces, la pharmacovigilance a eu un regain d'intérêt de la part des professionnels de la santé mais aussi de la part grand public. Les gros titres des journaux et les publications virales sur les réseaux sociaux d'effets indésirables graves et la pression politique qui peut en découler ne facilitent pas la tâche des professionnels de la pharmacovigilance.

Le contrôle de la sécurité des médicaments au Luxembourg par la Division de la Pharmacie et des Médicaments

La surveillance continue de la sécurité des médicaments s'effectue en collaboration avec le CRPV de Nancy mais aussi avec, sur le terrain, les professionnels de santé et les patients. Les médecins, les médecins-dentistes, les pharmaciens et les sages-femmes ont notamment l'obligation de déclarer tout effet indésirable susceptible d'avoir été provoqué par un médicament et dont ils ont connaissance. Les autres professionnels de santé et les

patients peuvent également déclarer les effets indésirables.

Ce système pour but de recueillir les informations utiles concernant les risques que présentent les médicaments pour la santé des patients et la santé publique de manière générale. Il permet de veiller à la sécurité d'emploi et au bon usage des médicaments, d'informer au mieux les patients et professionnels de santé et d'assurer en continu une balance bénéfice-risque positive pour les patients.

Ces informations concernent en particulier les effets indésirables survenant chez l'homme en cas:

- d'utilisation d'un médicament conformément aux termes de son autorisation de mise sur le marché;
- d'utilisation non conforme aux termes de l'autorisation de mise sur le marché;
- d'exposition professionnelle.

Elles concernent aussi certaines situations particulières avec ou sans effets



indésirables associés telles que les erreurs médicamenteuses, les abus, les mésusages, les surdosages, les utilisations hors autorisation de mise sur le marché, les expositions accidentelles ou les expositions pendant la grossesse ou l'allaitement.

Ces informations font l'objet d'une évaluation scientifique, en vue notamment de prévenir ou réduire les risques liés à la consommation de médicaments. ■

«La pharmacovigilance est l'affaire de tous et le système de pharmacovigilance constitue l'axe principal d'un système de santé centré sur la sécurité du patient.»

Vous cherchez un ancien article de la rubrique regulatory...

Savez-vous que vous pouvez télécharger en ligne les anciens numéros de *Semper Luxembourg*?

Retrouvez ci-dessous les différents sujets traités depuis septembre 2019, lancement de notre rubrique d'information, en collaboration avec la Division de la Pharmacie et des Médicaments.

Une seule adresse: www.semper.lu

	SEPTEMBRE 2020	Pharmacovigilance: l'affaire de tous
	OCTOBRE 2020	Psychotropes et stupéfiants: des médicaments pas comme les autres
	NOVEMBRE 2020	Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction
	DÉCEMBRE 2020	Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir
	FÉVRIER 2021	Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19
	MARS 2021	Pharmacovigilance des vaccins COVID-19
	AVRIL 2021	Comment sont évalués la qualité, la sécurité et l'efficacité de nos médicaments ?

SEPTEMBRE 2019

De la DPM à une véritable agence des médicaments et produits de santé



FÉVRIER 2020

AMM Mode d'emploi



NOVEMBRE 2020

Quand la santé et l'économie regardent dans la même direction



OCTOBRE 2019

Cannabis: ce qu'il faut savoir



MARS 2020

L'usage compassionnel d'un médicament



DÉCEMBRE 2020

Vaccins COVID-19: ce qu'il faut savoir



NOVEMBRE 2019

Cycle de vie du médicament



MAI 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Recherche Clinique & accès aux médicaments prometteurs



FÉVRIER 2021

Développement des anticorps monoclonaux dans le traitement de la COVID-19



DÉCEMBRE 2019

Dispositifs médicaux (medical devices): de quoi parlons-nous?



JUIN 2020
CAHIER SPÉCIAL

COVID-19 Le point sur les vaccins



MARS 2021

Pharmacovigilance des vaccins COVID-19



JANVIER 2020

L'Agence luxembourgeoise des médicaments et des produits de santé (ALMPS) est officiellement née



JUILLET 2020

Indisponibilités et ruptures: causes et solutions envisagées



AVRIL 2021

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



▼ 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, % 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/1/12/01480/001-002-003-004. **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/1/12/01480/001-002-003-004. **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

LIPERCOSYL®

ATORVASTATINE

PERINDOPRIL ARGININE

Pour une protection
cardiovasculaire optimale :

*Jamais l'un
sans l'autre!*

ATORVASTATINE



PERINDOPRIL

10 mg / 5 mg

10 mg / 10 mg

20 mg / 5 mg

20 mg / 10 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

1 prise/jour¹
le matin





Un an de Predi-COVID: focus sur les enfants et sur le «COVID long»

Lancée en avril 2020 dans le but d'identifier les facteurs de risque et les biomarqueurs associés à la sévérité de la COVID-19 dans la population adulte, Predi-COVID a récemment été étendue aux plus jeunes. L'étude de cohorte luxembourgeoise – coordonnée par le Luxembourg Institute of Health (LIH) et lancée initialement sous l'égide de la Task Force COVID-19 de «Research Luxembourg» – s'appuie notamment sur la collaboration avec le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) pour l'inclusion de jeunes participants. En parallèle, alors que le projet approche du premier anniversaire du recrutement de ses premiers participants adultes, ces premiers volontaires seront invités à participer au suivi final prévu dans le cadre de l'étude, qui cherchera spécifiquement à identifier les caractéristiques du «COVID long» à travers un nouveau questionnaire dédié.

Une nouvelle perspective: l'inclusion des enfants

La recherche autour de la COVID-19 s'est jusqu'à présent principalement concentrée sur l'évolution et le traitement de la maladie chez les adultes, en raison de l'incidence, de la gravité et de la mortalité plus élevées dans

cette population. Bien que les enfants développent généralement des formes asymptomatiques ou plus bénignes de la COVID-19, des preuves récentes suggèrent que le virus SARS-CoV-2 peut être impliqué dans l'apparition de manifestations plus graves, menant par exemple à l'inflammation et à la défaillance de plusieurs organes

(syndrome inflammatoire multisystémique de l'enfant), voire même à des complications cardiaques, telles que la myocardite et des dilatations des vaisseaux coronariens comme dans la maladie de Kawasaki.

«Les caractéristiques cliniques et les symptômes de la COVID-19 chez les enfants peuvent différer considérablement de ceux observés chez les adultes. Le but de l'extension pédiatrique de Predi-COVID est donc d'identifier les principaux facteurs de risque, qu'ils soient liés à l'immunité ou à des causes environnementales, associés aux formes plus graves de la maladie chez les patients les plus jeunes, et de définir les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques de la COVID-19 dans cette partie de la population», explique le Dr Guy Fagherazzi, Directeur du «Department of Population Health» (DoPH) du LIH et investigateur principal de Predi-COVID.

«Le but de Predi-COVID est d'identifier les principaux facteurs de risque, associés aux formes plus graves de la maladie chez les patients les plus jeunes, et de définir les caractéristiques cliniques, biologiques et microbiologiques de la COVID-19 dans cette partie de la population.»

Plus précisément, un minimum de 100 enfants et adolescents positifs à la COVID-19 et âgés de 0 à 17 ans seront inclus dans la cohorte Predi-COVID entre février et juin 2021.

De plus, un minimum de 30 enfants et adolescents asymptomatiques issus des ménages de participants adultes positifs à la COVID-19 seront également recrutés, dans le cadre de l'étude auxiliaire «Predi-COVID-H».

Le CHL – et plus particulièrement sa clinique pédiatrique à la «Kannerklinik» – sera responsable de l'inclusion des cas graves d'enfants hospitalisés de moins de 15 ans.

Le recrutement des enfants plus âgés et non hospitalisés, par contre, relèvera de la compétence du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du LIH. Les enfants à inclure dans l'étude seront identifiés directement par la Division de l'Inspection Sanitaire du ministère de la Santé, qui contactera leurs tuteurs légaux pour obtenir leur consentement.

Comme pour les adultes, l'évolution de la santé et les symptômes des enfants participant à Predi-COVID seront régulièrement suivis grâce à différents outils numériques à distance, selon qu'ils sont à domicile ou à l'hôpital. De courtes évaluations par questionnaires seront également effectuées tous les mois pendant 12 mois pour évaluer les conséquences potentielles à long terme de la COVID-19.

De plus, pour chaque enfant testé positif et si les parents y consentent, des écouvillons nasaux, oro et naso-pharyngés, ainsi que des échantillons

de sang, de salive et de selles seront prélevés par un(e) infirmier(e) expérimenté(e) lors de l'inclusion et après trois semaines. Pour les enfants de Predi-COVID-H, des données cliniques et socio-économiques, ainsi que des échantillons de sang, de selles, des écouvillons naso-pharyngés et oropharyngés, seront également prélevés.

L'analyse d'échantillons de selles provenant à la fois d'enfants positifs à la COVID-19 et d'enfants en contact avec un membre positif du ménage permettra de mieux comprendre comment le virus est excrété dans les selles et comment le microbiome intestinal influence l'infection à la COVID-19 chez les plus jeunes.

Comme pour les adultes de l'étude, tous les enfants participant à Predi-COVID, capables de manipuler un smartphone, seront également invités à utiliser l'application CoLive LIH, afin d'enregistrer régulièrement leur voix pendant l'étude. Cela permettra aux chercheurs d'identifier des biomarqueurs vocaux de symptômes liés à la COVID-19 et ainsi de pouvoir mettre en place à terme du télé-suivi de la santé des personnes malades.

«Sur la base des résultats encourageants obtenus jusqu'à présent avec la cohorte d'adultes, nous pensons que l'extension pédiatrique de Predi-COVID fournira des informations supplémentaires sur la physiopathologie et la dynamique de la COVID-19 dans la population plus jeune. Cela soutiendra à son tour le développement de mesures de santé publique pertinentes afin d'optimiser la protection des enfants les plus vulnérables», explique le Dr Carine de Beaufort, pédiatre au sein du service d'Endocrinologie-Diabétologie Pédiatrique du CHL.

À propos de Predi-COVID

Predi-COVID a été lancé sous l'égide de la Task Force COVID-19 de «Research Luxembourg», dans le but de définir quels profils de patients peuvent être associés à un pronostic plus sévère. L'étude vise à identifier les caractéristiques cliniques, épidémiologiques et sociodémographiques, ainsi que des biomarqueurs spécifiques du virus SARS-CoV-2 et du patient, pouvant aider à prédire l'évolution de la maladie chez un individu donné, en fonction notamment de son profil immunitaire. Predi-COVID contribuera à une meilleure compréhension de l'hétérogénéité observée dans la gravité et dans le pronostic de la maladie, permettant à terme une évaluation précise des patients infectés par le SARS-CoV-2 et des recommandations de soins plus personnalisées.

Predi-COVID est coordonné par le «Department of Population Health» (DoPH) du Luxembourg Institute of Health et dispose d'un consortium hautement interdisciplinaire d'instituts de recherche luxembourgeois, dont le «Department of Infection and Immunity» (DII) du LIH, Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL), le Laboratoire National de Santé (LNS), l'Université du Luxembourg, le Luxembourg Center for Systems Biomedicine (LCSB), le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et les Hôpitaux Robert Schuman (HRS). L'étude est cofinancée par le Fonds National de la Recherche (FNR) et par la Fondation André Losch.



L'équipe des infirmiers «Predi-COVID» du LIH.

«Nous sommes très reconnaissants à la Division de l'Inspection Sanitaire du ministère de la Santé et à tous les autres partenaires impliqués pour l'excellente collaboration tout au long de l'étude. Nous pensons que cette approche hautement coopérative continuera de contribuer au bon déroulement du projet et de cette phase supplémentaire en particulier», déclare le Pr Markus Ollert, Directeur du «Department of Infection and Immunity» du LIH et co-investigateur principal de Predi-COVID.

Une nouvelle dimension: le syndrome «COVID long»

Le syndrome post-COVID, également connu sous le nom de «COVID long» ou COVID chronique, s'est imposé en tant que condition médicale de facto, comportant la persistance des symptômes de la COVID-19 pendant plus de 3 semaines après l'infection ini-

tiale. Les conséquences à long terme de la COVID-19 les plus fréquemment observées comprennent la tachycardie, une fatigue extrême, des symptômes respiratoires, mais aussi des complications rénales, cardiaques, neurologiques et gastro-intestinales dans les cas les plus graves.

Cependant, la diversité des signes et des manifestations du «COVID long» nécessite des recherches plus approfondies sur ce syndrome émergent.

Début mai 2021, c'est-à-dire un an après le lancement de la phase de recrutement de patients, les premiers volontaires inclus dans l'étude ont été invités à participer au suivi final prévu dans le contexte de Predi-COVID. Dans le cadre de cette dernière phase, les participants sont amenés à remplir un nouveau questionnaire en ligne, spécialement développé par l'équipe de recherche afin de traiter et d'étu-

dier spécifiquement les symptômes à long terme de la COVID-19.

«Jusqu'à présent, seuls certains des effets à long terme de la COVID-19 sur la santé ont été évalués par Predi-COVID. L'ajout d'un questionnaire étendu dans le cadre de cette phase de suivi finale nous permettra de collecter des informations complémentaires ciblées sur un large spectre de signes ou symptômes chroniques potentiellement liés à la COVID-19, ce qui augmentera donc la valeur de l'étude ainsi que des projets dérivés associés», explique le Dr Fagherazzi.

En plus des symptômes précédemment évalués à travers les suivis antérieurs, ce questionnaire final inclut une variété de nouveaux sujets et d'effets potentiels liés à la COVID-19.

Ceux-ci comprennent le stress et l'anxiété, les émotions, les troubles de la mémoire, la fatigue extrême, la douleur, les allergies, les complications rénales, les complications cardiovasculaires (telles que la tachycardie et la coagulation), les complications neurologiques (telles que la migraine), les complications gastro-intestinales, ainsi que tout autre symptôme pouvant être apparu depuis le diagnostic initial.

«Alors que Predi-COVID célèbre son premier anniversaire, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous les participants qui nous ont déjà permis de collecter des données cliniques, biologiques, épidémiologiques et sociodémographiques significatives, qui nous aideront à terme à prédire la façon dont la maladie va évoluer chez un certain individu. Je tiens également à souligner à nouveau l'importance de la participation à ce dernier suivi et du remplissage du nouveau questionnaire, ce qui fournira des informations précieuses sur les caractéristiques encore peu claires du syndrome de COVID long», conclut le Dr Fagherazzi. ■

«Les conséquences à long terme de la COVID-19 les plus fréquemment observées comprennent la tachycardie, une fatigue extrême, des symptômes respiratoires, mais aussi des complications rénales, cardiaques, neurologiques et gastro-intestinales dans les cas les plus graves.»

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Prevenar 13 suspension injectable Vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (13-valent, adsorbé) COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE 1 dose (0,5 ml) contient : Polysaccharide pneumococcique stérotypé 1' 22 µg, polysaccharide pneumococcique stérotypé 3' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 4' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 5' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 6A' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 6B' 4,4 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 7F' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 9V' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 14' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 18C' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 19A' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 19F' 2,2 µg, Polysaccharide pneumococcique stérotypé 23F' 2,2 µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM₁₉₇, adsorbé sur phosphate d'aluminium. 1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice CRM₁₉₇ et 0,125 mg d'aluminium. FORME PHARMACEUTIQUE Suspension injectable. Le vaccin se présente sous la forme d'une suspension homogène blanche. INDICATIONS THERAPEUTIQUE Indications actives pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par Streptococcus pneumoniae chez les nourissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par Streptococcus pneumoniae chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP pour l'information sur la protection contre les infections pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations officielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités sous-jacentes ainsi que de la variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques. **Possibilité et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Possibilité nourissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** Il est recommandé que les nourissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourissons âgés de 6 semaines à 6 mois.** Primovaccination en trois doses à schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. Primovaccination en deux doses Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé chez le nourrisson, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. La troisième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). **Prématurés (< 37 semaines de gestation).** Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. **Enfants âgés de 12 à 23 mois** Deux doses, de 0,5 ml chacune, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourissons et enfants résiduellement vaccinés ou Prevenar 7-valent** (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de Streptococcus pneumoniae) Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM₁₉₇. Les nourissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 ans) complètement immunisés avec Prevenar 7-valent** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar 7-valent doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes supplémentaires. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 6 semaines après la dernière dose de Prevenar 7-valent (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont précédemment été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 6 semaines après la dernière dose de Prevenar 7-valent (voir rubrique 5.1 du RCP). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** Une seule dose. La nécessité de re-vaccination avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primo vaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 doit être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). **Populations particulières** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives à pneumococque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), y compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique, peuvent recevoir au moins une dose de Prevenar 13 (voir rubrique 5.1 du RCP). Chez les personnes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses de Prevenar 13, de 0,5 ml chacune. La primovaccination comprend trois doses, la première dose étant administrée 3 à 6 mois après la GCSH et avec un intervalle d'au moins 1 mois entre les doses. Une quatrième dose (appelé) est recommandée 6 mois après la troisième dose (voir rubrique 5.1). **Mode d'administration** Le vaccin doit être administré par voie intramusculaire. Les sites recommandés sont la face antéro-latérale de la cuisse (muscle vaste externe) chez les nourissons, ou le muscle deltoïde du bras chez les enfants et les adultes. **CONTRE-INDICATION** hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à l'anatoxine diphérique. Comme pour les autres vaccins, l'administration de Prevenar 13 doit être différée chez une personne présentant une maladie fébrile aiguë sévère. En revanche, une infection mineure, telle qu'un rhume, ne doit pas conduire à différer la vaccination. **EFFETS INDÉSIRABLES** L'analyse des taux de déclaration suggère un risque potentiel accru de convulsions, accompagnées ou non de fièvre, et d'épisodes d'hypotension-hyporéactivité (EH) en cas d'administration concomitante de Prevenar 13 et d'infliximab par rapport à l'administration de Prevenar 13 seul. Les effets indésirables rapportés lors des études cliniques ou depuis la commercialisation sont listés dans les groupes d'âge, par classe d'organe, en ordre décroissant de fréquence et de gravité. La fréquence est définie comme : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et non déterminé (peut être estimée à partir des données disponibles). **Nourissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants âgés de 7 mois à 5 ans) non précédemment vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersensibilité et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre > 38 °C ont été signalés chez les nourissons vaccinés avec Prevenar 7-valent) de manière concomitante avec l'infliximab (26,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec l'infliximab seul (15,6 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre > 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourissons vaccinés simultanément avec Prevenar 7-valent) et l'infliximab, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec l'infliximab seul. Des réactions étaient généralement modérées, température égale ou inférieure à 39 °C) transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourissons au cours de la primovaccination par Prevenar 13. Effets indésirables au cours des

études cliniques Au cours des études cliniques, le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13. **Affections du système immunitaire** Rare ; Réaction d'hypersensibilité contre l'adjuvant, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux** Peu fréquent. Convulsions (y compris convulsions toniques Rare ; Episode d'hypotension-hyporéactivité. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent - Perte d'appétit Fréquent ; Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent ; Eruption Peu fréquent ; Urticaire ou éruption de type urticarienne. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent ; Fièvre ; Irritabilité ; érythème ; induration/induration/douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité. **Erythème ou induration/induration au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm** (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés âgés de 2 à 5 ans) Fréquent ; Fièvre > 39°C ; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur) ; érythème ou induration/induration au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson) Peu fréquent ; Erythème, induration/induration > 7,0 cm au site de vaccination ; pleurs. **Effets indésirables de Prevenar 13 depuis la commercialisation** Bien que les effets indésirables suivants n'aient pas été observés au cours des études cliniques chez le nourrisson et l'enfant au premier lieu, ils sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, car ils ont été rapportés depuis la commercialisation. Ces effets indésirables provenant de la notification spontanée, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme non connues. **Affections hématoïtiques et du système lymphatique** Lymphodénoptose (localisée à la région du site de vaccination) **Affections du système immunitaire** Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc ; angioedème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Erythème polymorphe. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Urticaire au site de vaccination ; dermatite au site de vaccination ; prurit au site de vaccination ; bouffée vasomotrice. **Information supplémentaire** chez les populations particulières. Après chez les grands prématurés (pris à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans précédemment immunisés avec au moins une dose de Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique). Chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient : **Affections du système nerveux** Fréquent ; Céphalées. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent ; Diminution de l'appétit Fréquent ; Vomissement ; diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Fréquent ; Eruption cutanée ; urticaire ou éruption à type d'urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent ; Irritabilité ; érythème au site de vaccination ; induration/induration/douleur/sensibilité au site de vaccination ; somnolence ; sommeil de mauvaise qualité ; Sensibilité au site de vaccination (dont limitation des mouvements) Fréquent ; Fièvre. Il est possible que d'autres effets indésirables, précédemment observés chez des nourissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. **Informations supplémentaires dans les populations particulières** Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentant des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour les céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes ; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des 7 études inclut un groupe d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 1 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique au moins 3 ans avant l'étude de vaccination, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé ; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieur) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquence étaient similaires dans tous les groupes d'âge, à l'exception des vomissements, très fréquents (≥ 1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et fréquents (entre 1/100 et 1/10) dans les autres groupes d'âge, et de la fièvre, très fréquente chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âge. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âge. Effets indésirables au cours des études cliniques Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Très fréquent ; Diminution de l'appétit. **Affections du système nerveux** Très fréquent ; Céphalées. **Affections gastro-intestinales** Très fréquent ; Diarrhée ; vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans) Fréquent ; Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus) Peu fréquent ; Nausée. **Affections du système immunitaire** Peu fréquent ; Réaction d'hypersensibilité incluant œdème de la face, dyspnée, bronchospasme. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** ; Très fréquent ; Eruption. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Très fréquent ; Frissons, fatigue, érythème au site de vaccination ; induration/induration au site de vaccination ; douleur/

Vaccination maintenant remboursée*

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

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



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

* En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Convention publiée au Mémorial A. le 03/08/2018. <https://ens-public.lu/fr/actualites/2018/vaccinpneumo.html> 1. Vaccination contre le pneumocoque pour les Populations à risque ou âgées de 65 ans et plus. Conseil supérieur des maladies infectieuses. 2015.

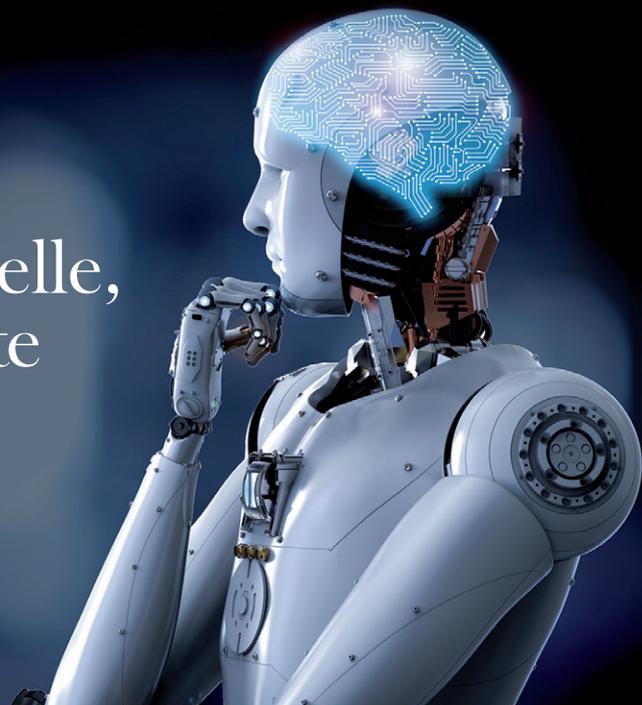


200668 - Août 2020 Pfizer



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

L'intelligence artificielle, la panacée ou la boîte de Pandore des Temps Modernes ?



Qu'est-ce que l'intelligence humaine ? Qu'entend-on par intelligence artificielle ? Peut-on réellement comparer l'intelligence humaine à celle d'une machine ? Des médecins, des ingénieurs, des juristes aidés au quotidien par l'IA, fiction ou réalité ? Les algorithmes sont-ils fiables ? Ne joue-t-on pas avec le feu ? Ne devrait-on pas imaginer un permis d'IA ? Pour aborder le sujet, un webinaire, intitulé «De l'intelligence humaine à l'intelligence artificielle ?», a été organisé le 18 mars 2021 dans le cadre de la Brain Awareness Week, semaine internationale du cerveau et de la Belgian AI Week. Les trois orateurs, Giovanni Briganti (psychiatre, CHU Brugmann Bruxelles, Harvard University, AI4Belgium), Hadrien Mélot (mathématicien et informaticien, UMONS), Laurence Ris (neuroscientifique, UMONS) ont lancé avec brio le débat.

Céline Buldgen

Il faut savoir que la définition de l'intelligence artificielle dépend des hypothèses que l'on fait, et celles-ci évoluent forcément avec le temps.

L'hypothèse faible de l'IA consiste à essayer de répondre à la question suivante: «Les machines peuvent-elles **agir** intelligemment ?». Ce qui nous intéresse dans cette hypothèse, c'est le résultat.

L'hypothèse forte de l'IA va quant à elle beaucoup plus loin. Elle consiste à essayer de répondre à la question suivante: «Les machines peuvent-elles réellement **penser** ?» Précisons que la plupart des chercheurs en intelligence artificielle se focalisent aujourd'hui essentiellement sur l'hypothèse faible de l'IA.

Le test de Turing

Le test de Turing a été élaboré par Alan Turing (1912-1954) en 1950 pour mesurer une intelligence artificielle et sa capacité à penser comme un humain. Pour ce faire, Alan Turing s'est inspiré d'un jeu que l'on nomme «The Imitation Game» dans le but de transformer l'hypothèse «Est-ce qu'une machine peut agir intelligemment ?» en «Une machine peut-elle se comporter de manière intelligente ?». Pour l'heure, le test d'Alan Turing n'a toutefois pas encore fait l'unanimité de tous.

«Dans le test de Turing intervient la notion d'imitation. Est-ce qu'une machine peut imiter l'être humain au

point de tromper un autre être humain et de se faire passer dans un dialogue pour un être humain ? Mais on pourrait se poser aussi la question suivante: «Une machine doit-elle imiter l'homme pour faire ce que l'on attend d'elle ? Est-ce que c'est vraiment important ? N'est-il pas plus utile d'étudier les principes de l'intelligence que de la dupliquer pour obtenir des résultats ?», commenta Hadrien Mélot.

Qu'est-ce que l'IA ?

Russel et Norvig définissent l'IA comme étant «la science de la conception d'agents rationnels.» Un agent (robot, programme...) **perçoit** et **agit** dans son environnement. Selon un principe de rationalité, son rôle est de choisir

L'apprentissage automatique et les réseaux de neurones artificiels

L'apprentissage automatique (machine learning) est un champ d'étude de l'intelligence artificielle qui se fonde sur des approches mathématiques et statistiques permettant de donner aux agents rationnels la capacité d'«apprendre» à partir de données, c'est-à-dire d'améliorer leurs performances à résoudre des tâches sans être explicitement programmés pour chacune. «Les réseaux de neurones artificiels font partie des techniques d'apprentissage automatique qui ont pour but de résoudre des problématiques d'apprentissage de la machine learning.», précisa Hadrien Mélot.

L'apprentissage profond (*deep learning*) est une notion issue du fait que les réseaux de neurones artificiels disposaient de plus en plus de couches cachées et que le nombre élevé de couches devenait une source de problèmes. En effet, à partir d'un nombre de couches, le réseau neuronal n'était plus capable d'assimiler les informations et d'apprendre correctement. Des solutions ont été apportées à ces problèmes et les réseaux de neurones sont aujourd'hui de plus en plus dotés de couches multiples et capables d'apprendre. Tous ces types de réseaux de neurones peuvent être regroupés sous la notion *deep learning* (faisant partie de l'apprentissage automatique).

Des modèles pour apprendre:

- Arbres de décisions, simple mais lisible pour l'humain.
- Réseaux de neurones, complexe mais illisible pour l'humain.

l'action qui maximise sa performance en fonction de ce qu'il sait (perceptions et connaissance initiale).

lent (10 millisecondes par rapport à la nanoseconde de l'ordinateur). Laurence Ris, neuroscientifique: «Etant

donné que notre cerveau travaille en parallèle, il va pouvoir travailler plein d'informations simultanément. Cela va évidemment accélérer le processus. Lors d'un premier traitement visuel, l'information est traitée par 1 million de neurones, c'est-à-dire que l'on a 1010 lieux de traitement simultanés de l'information.» Enfin, le cerveau fait des erreurs.

L'intelligence humaine, c'est:

- «choisir entre, mettre ensemble - faire du lien, comprendre, apprendre.»,
- s'adapter à des situations nouvelles,
- adapter l'environnement à ses besoins,
- traiter l'information pour atteindre des objectifs.

À cela s'ajoute aussi l'intelligence émotionnelle qui est la faculté de percevoir ses émotions et celles des autres, de les comprendre et en tenir compte, dans son raisonnement et

Pour fonctionner, l'IA repose sur:

Une quantité de techniques et d'algorithmes:

- logique mathématique,
- statistiques et probabilités,
- théorie de l'information (fait partie du domaine des probabilités, permet de quantifier l'intérêt d'une information),
- optimisation mathématique,
- machine learning (appelé aussi « apprentissage automatique »).

Des inspirations diverses:

- nature (par ex: colonies de fourmis),
- génétique,
- réseaux de neurones,...

Comment fonctionne le cerveau ?

Le cerveau travaille en parallèle et en série, en même temps. De plus, il n'y a pas véritablement de cellules chefs dans le cerveau. Chaque réseau fait donc sa part du travail de manière indépendante. Chaque traitement est

daflon[®] 500 **MICRONISÉ**
Fraction flavonoïque purifiée micronisée

180
COMPRIMÉS

SERVIER

dans sa façon d'agir. C'est aussi créer du lien social et donner un sens.

Mais n'oublions pas que le cerveau pense et invente:

- Il simplifie pour inventer,
- Il choisit,
- Il se trompe,
- Il oublie pour découvrir.

«Les êtres humains ne seront donc pas toujours les plus performants, les plus efficaces dans ce qu'ils font en termes d'objectifs. Il existe différents niveaux de traitement inconscients et conscients. On parle ici de notion de vicariance.», expliqua Laurence Ris.

Selon la définition d'Alain Berthoz, le cerveau est un simulateur anticipateur et un créateur de nouveaux mondes. Le cerveau ne fait pas qu'analyser, il crée à partir d'images mentales, de modèles internes, de mimétisme, de mémorisation, de projection. Par ailleurs, en l'absence de stimulation, le cerveau fait de l'émulation.

Laurence Ris termina son exposé en comparant finalement le cerveau à un concert philharmonique: «Le cerveau est à la fois le chef d'orchestre qui décide ce qu'il va faire, c'est à la fois les musiciens qui vont jouer la partition, les instruments (les neurones) et le public. Le cerveau est le spectateur de son propre spectacle, il s'observe, s'analyse, il pense, il se demande s'il doit penser... tout cela en même temps alors qu'il est en train de contrôler ses muscles, les battements de son cœur, de réagir au stress...»



A.I. Intelligence artificielle, Steven Spielberg, 2001.

IA, panacée ou menace ? Les points essentiels à retenir

- Les trois étapes de l'échelle de causalité: VOIR et prévoir (niveau atteint par l'IA actuellement), FAIRE et apprendre, IMAGINER et prédire.
- L'IA est idéal pour des calculs, des tâches répétitives. Giovanni Briganti: «L'intelligence artificielle a l'avantage de faciliter et d'automatiser toutes les tâches qui prennent du temps et qui sont fastidieuses pour l'humain. En médecine, par exemple, l'IA peut être très utile pour automatiser la prise de paramètres d'un patient et pour ainsi voir à quel moment il devient tachycarde, il fait une hypotension artérielle, une crise d'épilepsie, une hypoglycémie...»
- Combiner l'IA et l'intelligence humaine pour faire du bien dans le monde qui nous entoure (améliorer la qualité des soins donnés aux patients, améliorer la qualité de vie au travail, diminuer les risques de burnout...).
- Importance de la qualité des données.
- Mise en garde contre les outils non validés par la science.
- Risques qu'il faut défier: manque de validation sociétale, biais dans les données, compétition entre humains et machines...

Ce qu'aucune machine n'est actuellement capable de faire jusqu'à présent.

Echelle de causalité

Lors de son discours, Giovanni Briganti aborda l'intérêt de l'échelle de causalité dans le cadre de l'IA. Celle-ci a été avancée par Judea Pearl, informaticien et philosophe israélo-américain.

Judea Pearl divise les progrès dans la compréhension du monde en **trois niveaux**:

1. Le premier stade est **l'observation**. Le sujet observe son environnement, remarque des régularités et en déduit un certain nombre de conclusions. En d'autres termes, il effectue des corrélations. C'est le stade atteint par les animaux, et selon Pearl, par les machines. Giovanni Briganti: «L'IA s'arrête actuellement à cette étape parce qu'elle se trouve momentanément bloquée par le langage des statistiques classiques sur l'étape de «voir» des associations de données.»
2. Le second stade est celui de **l'intelligence humaine**, c'est celui de **l'intervention**. Le sujet effectue une action pour voir ce qui se passe. Il compare les résultats de son acte à la situation antérieure,

lorsqu'il n'était pas intervenu. C'est le niveau où on se pose la question «comment...?»

3. Le troisième stade, atteint par des humains matures, est celui des **«conditions contre-factuelles»**, autrement dit, on élabore des scénarios imaginaires en se demandant «et si...?». Toute interrogation sur les causes d'un phénomène se déroule à ce niveau. Autrement dit, se demander «pourquoi» est en fait une question contre-factuelle déguisée. Giovanni Briganti: «Cette capacité d'imaginer est vraiment ce que les humains ont en plus que les machines aujourd'hui. Les humains ont la possibilité de pouvoir prédire ce qui se passe entre deux cas de figure où on a peut-être des choix presque équivalents, et d'essayer de voir les conséquences et les conséquences de ces conséquences.» ■

Pour visionner l'entièreté du webinaire: www.youtube.com/watch?v=t2_poAVaiQ0.

Sources :

- www.juripredis.com/fr/blog/id-19-de-mystifier-le-machine-learning-partie-2-les-reseaux-de-neurones-artificiels
- www.internetactu.net/2018/09/11/vers-une-science-de-la-causalite/

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

DÉMONSTRATION DU MÉDICAMENT: Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1), dirigé contre l'interleukine IL23, produit par des cellules ovariniennes de transgène chimiot (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. **Rhumatisme psoriasique:** Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. **Rhumatisme psoriasique:** La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0, 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion artérioculaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées (≥ 65 ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résumé des caractéristiques du produit. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir Résumé des caractéristiques du produit et la notice « Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active); voir Résumé des caractéristiques du produit. **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1:** Liste des effets indésirables. Classe de système d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: **Très fréquent:** Infections des voies respiratoires. **Peu fréquent:** Infections à Herpes simplex, Dermatophytoses. Gastro-intestinales: Affections du système immunitaire. **Peu fréquent:** Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: **Fréquent:** Céphalée. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Peu fréquent:** Urticaire. Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Réactions au site d'injection. Investigations: **Fréquent:** Augmentation des transaminases. **Peu fréquent:** Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: **Augmentation des transaminases:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (comprenant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (8,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (6,1 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases (ci-dessous) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient ≤ 3 x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre > 3 et ≤ 5 x LSN (> 5 x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24: A: Placebo N = 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N = 373 - C: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N = 371. ALAT: > 1 à ≤ 3 x LSN: A: 30,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2%. > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%. > 5 x LSN: A: 0,8% - B: 0,8% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1%. ASAT: > 1 à ≤ 3 x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C:

21,6% - D: 22,8% - E: 27,8% - > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,6% - C: 1,6% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,6% - D: 0,5% - E: 1,6%. *période contrôlée versus placebo; †patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérites observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et généralement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le psoriasis. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biotriméthylamine. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5,1% (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables 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 la 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.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: ap@afmps.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance et de Biopathologie (CRB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crb@chru-nancy.fr; **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments,** 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire: <https://quichet.public.lu/entreprises/secteur/sante/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2240 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** stylo prérempli: EU/1171234/001 1 seringue préremplie: EU/1171234/002 2 stylos préremplis: EU/1171234/004 2 seringues préremplies: **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

21,6% - D: 22,8% - E: 27,8% - > 3 à ≤ 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,6% - C: 1,6% - D: 2,9% - E: 3,8%. > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,6% - D: 0,5% - E: 1,6%. *période contrôlée versus placebo; †patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (référence). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérites observés pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et généralement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le psoriasis. En un an, la proportion de patients ayant présenté 1 réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biotriméthylamine. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5,1% (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables 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 la 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.notifieruneffetindesirable.be; e-mail: ap@afmps.be; **Luxembourg:** Centre Régional de Pharmacovigilance et de Biopathologie (CRB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: crb@chru-nancy.fr; **Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments,** 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire: <https://quichet.public.lu/entreprises/secteur/sante/medicaments/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2240 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** stylo prérempli: EU/1171234/001 1 seringue préremplie: EU/1171234/002 2 stylos préremplis: EU/1171234/004 2 seringues préremplies: **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.



Complete and durable skin clearance¹

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

* Patients atteints de psoriasis

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

Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.²

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



indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2240 Beerse, Belgique. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** stylo prérempli: EU/1171234/001 1 seringue préremplie: EU/1171234/002 2 stylos préremplis: EU/1171234/004 2 seringues préremplies: **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

1. Griffiths C, et al. Maintenance of Response Through 5 Years of Continuous Guselkumab Treatment: Results from the Phase 3 VOYAGE 1 Trial. Presented at the Coasdal Dermatology Symposium Virtual Meeting Experience October 15-16, 2020. 2. RCP Tremfya. 3. Ferris et al. Efficacy and Safety of Guselkumab, Administered With a Novel Patient-Controlled Injector (One-Press), for Moderate-to-Severe Psoriasis: Results From the Phase 3 ORION Study. J Dermatol Treatment. 2020 Mar; 31 (2): 152-159

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

Janssen-Cilag NV



PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

© Janssen-Cilag NV - CP-221113 - 26-mars-2021 - vuler-Luc Van Oevelen, Ahtwepsweg 15-17, 2940 Beerse

Limites de la longévité humaine: une révolution scientifique et ses applications à l'homme

Quelles sont les limites de la longévité humaine ? Est-il possible d'augmenter le nombre d'années de vie tout en restant en bonne santé ? Depuis 30 ans environ, les biologistes se sont aperçus que si le vieillissement était inéluctable, il n'était pas incontrôlable car il est régulé par quelques gènes. L'identification de ceux-ci ouvre dès lors une possibilité non pas de reculer indéfiniment le moment du décès (on est très loin de la "thérapie génique"), mais d'augmenter le nombre d'années de vie en bonne santé.

Céline Buldgen

120
110
100
90
80
70



Ce sujet très intéressant a été abordé par un orateur de renommée internationale, le Pr Éric Verdin, CEO de l'Institut Buck pour la recherche sur le vieillissement en Californie et membre correspondant de l'Académie Royale de médecine de Belgique, lors d'un webinar organisé par l'Université de Liège, le Centre Culturel de Verviers et Alumni - ULiège le 19 avril dernier.

Nous vivons aujourd'hui un moment historique, à la fois au niveau de la société, mais également au niveau scientifique. Les recherches sur le vieillissement vont changer la pratique de la médecine et nos idées quant à la vieillesse.

«Les recherches ont montré que nous pouvons contrôler la durée de vie de l'être humain par les gènes et par l'environnement (restriction calorique).»

Pr Éric Verdin

«Les avancées actuelles dans l'étude du vieillissement et de sa compréhension sont absolument incroyables.», s'enthousiasma le Pr Éric Verdin au début de son exposé.

Le processus du vieillissement

Au cours des 150 dernières années, on a pu voir une augmentation progressive de notre espérance de vie. En 1840, l'espérance de vie moyenne des femmes dans le monde se situait entre 40 et 50 ans dans la plupart des pays (France, Suède, Angleterre, USA, Japon...).

Aujourd'hui, l'espérance de vie moyenne dans les pays développés

tourne autour de l'âge de 80 ans. Quant aux pays en voie de développement, ils sont en train de vivre ce même phénomène de manière accélérée. Beaucoup de pays que l'on considère comme étant en voie de développement ont en effet maintenant une espérance de vie qui est quasi similaire à celle des pays développés.

Pr Éric Verdin: «Il s'agit là d'un changement absolument remarquable dans l'histoire de l'humanité. À l'époque des Romains, l'espérance de vie était de 20 à 25 ans. Aujourd'hui, nous avons tous reçu un cadeau énorme qui est la possibilité d'avoir une vie longue et le plus souvent en bonne santé. Mais ce vieillissement progressif de notre société va générer toutes une série de challenges.»

Il précisa: «Au Japon, on se rend compte que la fraction de la popula-

tion âgée de plus de 65 ans a augmenté très rapidement. On est passé de quelques pour-cents en 1920 à environ 20% de la population en 2010. Ces chiffres sont similaires en Allemagne, en Belgique et dans d'autres pays d'Europe. Ce qui est le plus inquiétant - et ce qui devrait nous interpeller de manière plus importante - c'est ce qui va se passer dans les 40 prochaines années à venir. La fraction de la population âgée de plus de 65 ans va continuer à augmenter. Au Japon, on estime qu'en 2060, cette tranche de la population représentera près de 35 à 40% de la population. Il est évident que l'on imagine difficilement comment cette société va pouvoir continuer à gérer ses soins de santé, voire même à gérer son existence si une grande proportion de la population est à la retraite. Et en sachant que cette augmentation de la longévité s'accompagne d'une diminution de la proportion du nombre d'enfants.»

Notre espérance de vie actuelle est de 78 ans. En l'an 2050, elle sera de 88 ans, en l'an 2100 de 98 ans. L'homme pourra-t-il dès lors vivre 150, 300 ans, mille ans... voire devenir immortel ?

«Cela fait partie de l'imagination. En réalité, personne ne peut prédire ce qui va se passer. L'immortalité n'est absolument pas quelque chose sur lequel notre laboratoire de recherche travaille. Nous focalisons actuellement nos recherches sur ce qui va se passer dans les 30 à 40 années à venir. Mais on est au moins sûr de ceci: notre société va vraiment changer. On sait que la moitié des enfants qui naissent aujourd'hui vont devenir des centenaires.», commenta le Pr Éric Verdin.

«Vu que nous arrivons aujourd'hui à moduler la vitesse de vieillissement, de grands changements vont s'opérer au niveau médical.»

Pr Éric Verdin

Si on regarde ce qui s'est passé au cours des 150 dernières années, on observe un gain de 2 années de vie par décennie. Dans le cadre de l'espérance de vie, il est important de prendre en compte l'âge auquel l'être humain meure, mais un autre chiffre compte également, c'est la durée de vie en bonne santé.

Il s'avère que pour la plupart d'entre nous, nous passons environ 15% de notre vie affectés par une série de maladies chroniques (maladies cardiaques, AVC, glaucome, dégénérescence maculaire, cancer, ostéoporose, ostéoarthrite, surdité, sarcopénie, Alzheimer, Parkinson, diabète de type 2...). liées au vieillissement.

«Le problème majeur, c'est que cette durée de vie en bonne santé n'augmente pas à la même vitesse. Au fur et à mesure que nous allons vivre de plus en plus vieux, il est prédit que nous allons passer une fraction de notre vie de plus en plus longue affectés par toute une série de maladies.», fit remarquer le Pr Éric Verdin.

Comment comprendre le vieillissement ?

Pour expliquer le processus du vieillissement, il est important de faire une distinction entre l'âge chronologique et l'âge biologique.

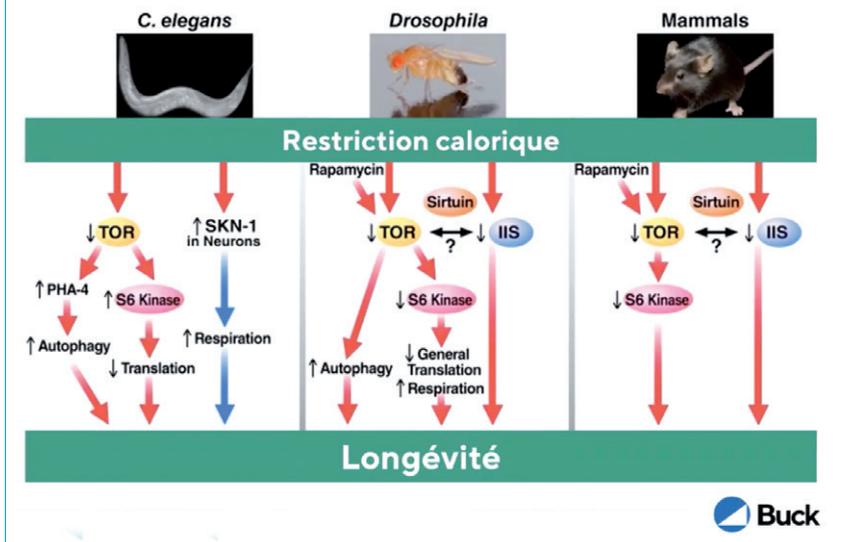
Pr Éric Verdin expliqua: «Tous les êtres humains ne vieillissent pas à la même vitesse, car le vieillissement est une érosion progressive de processus complexes de réparation. Il a été démontré que ces phénomènes de réparation sont beaucoup plus efficaces chez les personnes centenaires. Ce genre d'observation suggère donc

la question suivante: pouvons-nous dès lors activer, réguler ces processus de réparation ? Oui, bien évidemment. Les recherches actuelles sur le vieillissement se préoccupent de répondre à cette question. Suite à une expérience faite sur des vers, l'une de mes collègues a découvert une série de mutations qui, quand elles sont introduites dans le génome du ver, lui permettent de vivre beaucoup plus longtemps. Le facteur d'espérance de vie du ver est ainsi augmenté de 5. L'une de ces mutations s'appelle la DAF-2. Encore plus incroyable, si on combine cette mutation DAF-2 avec l'élimination des gonades de ce ver, on s'aperçoit que ce ver peut vivre dix fois plus longtemps. Mais on a appris qu'il est beaucoup plus facile d'augmenter l'espérance de vie du ver que celle d'une souris ou d'un primate. Une fois que l'on travaille sur des animaux plus complexes comme la souris, on arrive à doubler l'espérance de vie grâce à ces mutations mais pas beaucoup plus que cela. Cette expérience montre toutefois bien que les gènes peuvent contrôler le vieillissement. Aujourd'hui, plus de 500 gènes ont été identifiés chez ce ver, et qui peuvent augmenter son espérance de vie. Par ailleurs, des expériences ont montré que la restriction calorique augmenterait la longévité de l'être humain; l'obésité semblant quant à elle accélérer le vieillissement humain.»

Vers une nouvelle vision de la médecine ?

Le modèle de la médecine du 20^e siècle n'est probablement pas le modèle idéal pour notre futur, comme le souligna le Pr Éric Verdin: «La médecine du 20^e siècle est celle qui nous a permis d'augmenter notre espérance de vie jusqu'à l'heure d'aujourd'hui. Mais nous sommes dans une période charnière de l'histoire de la science et de la médecine où nous devons remettre en question ce modèle et peut-être envisager une autre manière

Mecanisme d'action de la restriction calorique



Expériences faites sur le ver, les mammifères (comme la souris) et la drosophile sur le mécanisme d'action de la restriction calorique.

de regarder la biologie et la maladie. La recherche sur le vieillissement propose une vraie vision de médecine préventive. Celle-ci devrait être basée sur les soins de santé (plutôt que les soins de maladie), les systèmes (plutôt que les organes), la productivité (plutôt que la réactivité), la prévention (plutôt que le traitement de la maladie) et une médecine beaucoup plus personnalisée (plutôt qu'universelle).»

«Nous travaillons sur chacun de ces aspects en essayant de réinventer la manière dont nous pratiquerons la médecine de demain. Et, finalement, nous n'avons pas cette solution. Il s'agit plus d'un modèle pour la manière dont nous allons devoir considérer la médecine si nous voulons continuer à augmenter l'espérance de vie de l'être humain.», ajouta-t-il.

Augmenter la durée de vie saine

Les centenaires vivent non seulement plus longtemps mais en meilleure santé. En moyenne, seulement 5% de la vie des centenaires est affectée par des maladies chroniques. Ils peuvent ainsi vivre au moins 30 ans de vie en bonne santé en plus que le reste de la population âgée.

Pr Éric Verdin: «La recherche sur le vieillissement et la vision de la médecine préventive qui en découle - et que nous essayons de mettre en place - ont pour but de transformer presque tout le monde en un centenaire. Et nous en sommes plus près que ce que vous pouvez l'imaginer !»

Les centenaires font donc figure d'exceptions car ils ont très souvent hérités



de gènes de leurs parents qui leur assurent ce facteur de protection. Pour la majorité d'entre nous, les facteurs qui déterminent notre longévité sont l'environnement et les «facteurs de style de vie». Il faut savoir que ceux-ci sont responsables à 93% de notre espérance de vie.

C'est pourquoi la recherche sur le vieillissement se focalise actuellement sur ces nombreux domaines:

- les médicaments. En cours de recherche, ils seront disponibles d'ici 10 à 20 ans,
- la nutrition, l'exercice, l'environnement, le sommeil, les aspects sociaux, les vaccins, la médecine préventive, les analyses et les suppléments alimentaires. Des facteurs sur lesquels tout un chacun peut agir dès aujourd'hui pour sa santé...

Alors, voudriez-vous vivre jusqu'à 100 ans, en bonne santé avec le même niveau d'activité physique et intellectuelle qu'à l'âge de 60 ans ? Et si oui, que feriez-vous avec 20 ou 30 ans de plus à vivre ? ■

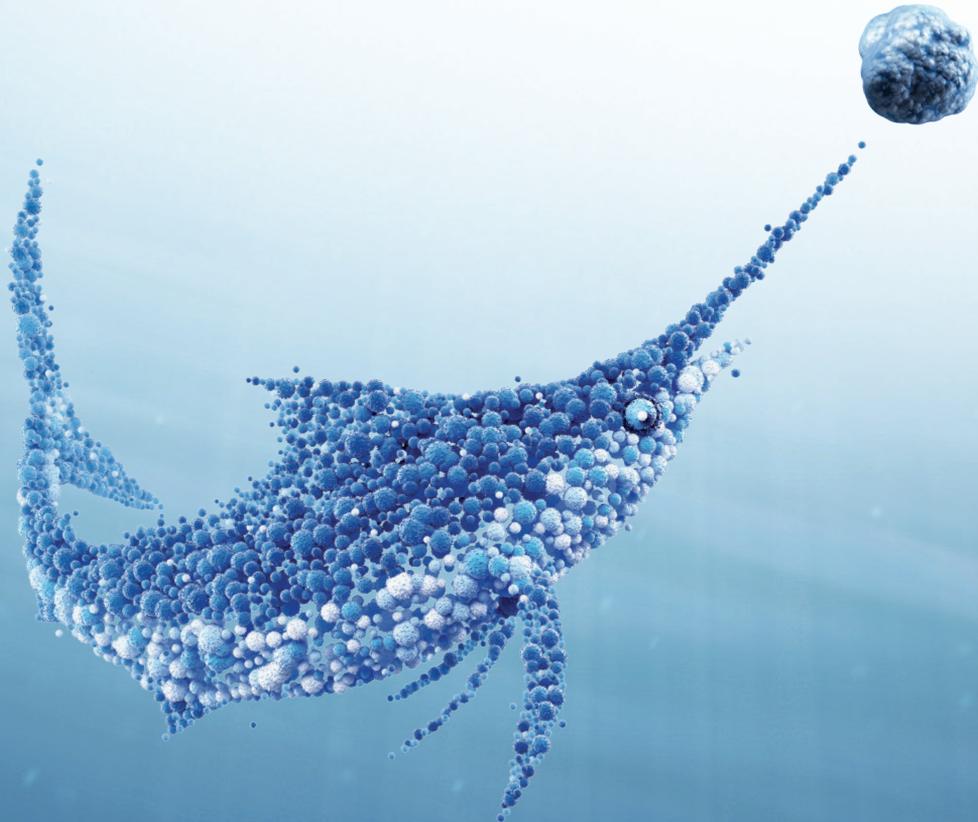
«La rapamycine est actuellement testée chez l'homme en tant que médicament anti-vieillessement (avec des doses beaucoup plus basses que dans le cadre de son utilisation comme immunosuppresseur).»
Pr Éric Verdin



DON'T COMPROMISE in **LUNG CANCER**

REIMBURSED

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



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

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

INFORMATIONS ESSENTIELLES. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT.** IMFINZI, 50 mg/ml solution à diluer pour perfusion. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE.** Chaque ml de solution à diluer pour perfusion contient 50 mg de durvalumab. Un flacon de 2,4 ml de solution à diluer contient 120 mg de durvalumab. Un flacon de 10 ml de solution à diluer contient 500 mg de durvalumab. Le durvalumab est produit dans une lignée cellulaire de mammifères (ovaire de hamster chinois) par la technique de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE.** Solution à diluer pour perfusion (concentré stérile). Solution claire à opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de toute particule visible. La solution a un pH d'approximativement 6,0 et une osmolalité d'environ 400 mOsm/kg. **4. INFORMATIONS CLINIQUES. 4.1 Indications thérapeutiques.** IMFINZI est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer bronchique non à petites cellules (CBNPC) localement avancé, non opérable, dont les tumeurs expriment PD-L1 > 1% des cellules tumorales et dont la maladie n'a pas progressé après une chimioradiothérapie à base de platine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), IMFINZI, en association à l'étoposide et au carboplatine ou au cisplatine, est indiqué dans le traitement de première intention des patients adultes atteints d'un cancer bronchique à petites cellules à un stade étendu (CBPC-SE). **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement doit être instauré et surveillé par un médecin ayant l'expérience du traitement des cancers. **Test des taux de PD-L1 chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé.** Chez les patients atteints d'un CBNPC localement avancé éligibles à un traitement par IMFINZI, l'expression tumorale de PD-L1 doit être confirmée par un test validé (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Posologie.** La dose recommandée d'IMFINZI en monothérapie et en association avec une chimiothérapie est présentée dans le Tableau 1. IMFINZI est administré sous forme de perfusion intraveineuse d'une durée d'1 heure. **Tableau 1. Dose recommandée d'IMFINZI.**

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

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

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

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

^a Critères communs de terminologie pour les événements indésirables, version 4.03. ALAT : alanine aminotransférase ; ASAT : aspartate aminotransférase ; LSN : limite supérieure de la normale. ^b En l'absence d'amélioration dans les 3 à 5 jours malgré la prise de corticoïdes, la mise sous thérapie supplémentaire immunosuppressive doit être initiée immédiatement. Jusqu'à résolution (grade 0), une réduction de dose graduelle des corticoïdes doit être initiée et continuée pendant au moins 1 mois, après laquelle IMFINZI peut être repris sur la base du jugement clinique. ^c Interrompre définitivement IMFINZI si les effets indésirables ne se résolvent pas en grade ≤ 1 dans les 30 jours ou s'il y a des signes d'insuffisance respiratoire. ^d Pour la myasthénie gravis, s'il y a des signes de faiblesse musculaire ou d'insuffisance respiratoire, IMFINZI doit être définitivement interrompu. En ce qui concerne les effets indésirables immuno-médiés suspects, une évaluation appropriée doit être menée afin de confirmer l'étiologie et d'exclure d'autres étiologies. L'augmentation de la dose de corticoïdes et/ou l'utilisation supplémentaire d'immunosuppresseurs systémiques est à envisager s'il y a aggravation ou absence d'amélioration. Lorsqu'une amélioration avec un grade ≤ 1 est obtenue, une diminution des corticoïdes devra être initiée et continuée pendant au moins 1 mois. Après suspension, IMFINZI peut être repris dans les 12 semaines si les effets indésirables se sont améliorés jusqu'à un grade ≤ 1 et la dose de corticoïdes a été réduite à ≤ 10 mg de prednisone ou équivalent par jour. IMFINZI doit être définitivement arrêté pour les effets indésirables immuno-médiés récurrents de grade 3 ou 4 (sévéres ou menaçant le pronostic vital). Pour les effets indésirables non immuno-médiés, il faudra envisager de suspendre le traitement par IMFINZI pour les effets indésirables de grade 2 et 3 jusqu'à un retour à un grade ≤ 1 ou retour à la situation initiale. IMFINZI doit être arrêté pour les effets indésirables de grade 4 (à l'exception des anomalies de laboratoires de grade 4, pour lesquelles la décision d'arrêter le traitement doit être basée sur les signes / symptômes cliniques associés et le jugement clinique). **Populations particulières. Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité d'IMFINZI chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Sujet âgé.** Aucune adaptation posologique n'est requise chez le sujet âgé (≥ 65 ans) (voir rubrique 'propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans ou plus sont limitées. **Insuffisance rénale.** Aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée pour les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère, les données sont trop limitées pour tirer des conclusions sur cette population (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Insuffisance hépatique.** Les données disponibles chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère sont limitées. La voie hépatique étant peu impliquée dans l'élimination du durvalumab, aucune adaptation posologique d'IMFINZI n'est recommandée chez ces patients en raison de l'absence de différence d'exposition attendue (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Mode d'administration.** IMFINZI est destiné à une utilisation intraveineuse. Il doit être administré en perfusion intraveineuse sur une durée d'1 heure (voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP). Pour les instructions concernant la dilution du médicament avant administration, voir la rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications.** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4 Effets indésirables. Résumé du profil de tolérance.** La tolérance d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 3 006 patients présentant de nombreux types de tumeurs. IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou de 20 mg/kg toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (>10 %) étaient : toux/toux productive (21,5 %), diarrhées (16,3 %), éruption cutanée (16,0 %), fièvre (13,8 %), infections des voies respiratoires supérieures (13,5 %), douleur abdominale (12,7 %), prurit (10,8 %) et hypothyroïdie (10,1 %). La tolérance d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie repose sur les données obtenues chez 265 patients présentant un CBPC. IMFINZI a été administré à une dose de 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie, puis en monothérapie toutes les 4 semaines. Les effets indésirables les plus fréquents (> 20 %) étaient : neutropénie (48,7 %), anémie (38,5 %), nausées (33,6 %), fatigue (32,1 %), alopecie (31,3 %), thrombocytopénie (21,1 %) et leucopénie (20,0 %). **Liste tabulée des effets indésirables.** Le tableau 3 liste l'incidence des effets indésirables de l'ensemble des données de tolérance en monothérapie et chez les patients traités par IMFINZI en association avec une chimiothérapie dans l'étude CASPIAN. Les effets indésirables sont classés selon la classe de systèmes d'organes de MedDRA. Au sein des classes de systèmes d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre de fréquence décroissant. La catégorie de fréquence correspondante pour chaque effet indésirable est définie comme : très fréquent (≥1/100 à < 1/10), fréquent (≥1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissant. **Tableau 3. Effets indésirables chez les patients traités par IMFINZI en monothérapie et IMFINZI en association avec une chimiothérapie.**

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

	IMFINZI en monothérapie			IMFINZI en association avec une chimiothérapie		
	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)	Tous grades (%)		Grade 3/4 (%)
Méningite ^m	Rare	<0,1	<0,1			
Syndrome de Guillain-Barré	Fréquence indéterminée					
Affections cardiaques						
Myocardite	Rare	<0,1	<0,1			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales						
Toux / toux productive	Très fréquent	21,5	0,4	Très fréquent	14,7	0,8
Pneumopathie inflammatoire ^b	Fréquent	3,8	0,9	Fréquent	2,6	0,8
Dysphonie	Fréquent	3,1	<0,1	Peu fréquent	0,8	0
Pneumopathie interstitielle diffuse	Peu fréquent	0,6	0,1	Peu fréquent	0,8	0
Affections gastro-intestinales						
Diarrhées	Très fréquent	16,3	0,6	Fréquent	9,8	1,1
Douleur abdominale ^a	Très fréquent	12,7	1,8	Fréquent	8,7	0,4
Colite ^a	Peu fréquent	0,9	0,3	Peu fréquent	0,8	0
Nausées				Très fréquent	33,6	0,4
Constipation				Très fréquent	16,6	0,8
Vomissements				Très fréquent	14,7	0
Stomatite ^a				Fréquent	6,0	0,4
Affections hépatobiliaires						
Aspartate aminotransférase augmentée ou Alanine aminotransférase augmentée ^a	Fréquent	8,1	2,3	Fréquent	8,7	1,9
Hépatite ^a	Peu fréquent	0,8	0,4	Fréquent	1,9	1,1
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée ^b	Très fréquent	16,0	0,6	Fréquent	9,4	0
Prurit ^a	Très fréquent	10,8	<0,1	Fréquent	7,5	0
Sueurs nocturnes	Fréquent	1,6	<0,1	Peu fréquent	0,4	0
Dermatite	Peu fréquent	0,7	<0,1	Fréquent	1,5	0
Alopécie				Très fréquent	31,3	1,1
Pemphigoidé ^a	Rare	<0,1	0			
Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif						
Myalgie	Fréquent	5,9	<0,1	Fréquent	3,4	0
Myosite	Peu fréquent	0,2	<0,1			
Polymyosite	Rare ^a	<0,1	<0,1			
Affections du rein et des voies urinaires						
Créatininémie augmentée	Fréquent	3,5	<0,1	Fréquent	1,9	0
Dysurie	Fréquent	1,3	0	Fréquent	1,9	0
Néphrite ^a	Peu fréquent	0,3	<0,1			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fièvre	Très fréquent	13,8	0,3	Fréquent	8,3	0
Œdème périphérique ^a	Fréquent	9,7	0,3	Fréquent	6,4	0,8
Fatigue ^a				Très fréquent	32,1	3,4
Lésions, intoxication et complications liées aux procédures						
Réaction liée à la perfusion ^a	Fréquent	1,6	0,2	Fréquent	1,9	0,4

^a Inclut laryngite, nasopharyngite, abcès périamygdaalien, pharyngite, rhinite, sinusite, angine, trachéobronchite et infection des voies respiratoires supérieures. ^b Inclut infection pulmonaire, pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, pneumonie, pneumonie à adénovirus, pneumonie bactérienne, pneumonie à cytomégalovirus, pneumonie à haemophilus, pneumonie à streptocoques, pneumonie à candida et pneumonie à legionella. ^c y compris d'issue fatale. ^d Inclut gingivite, infection buccale, parodontite, pulpite dentaire, abcès dentaire et infection dentaire. ^e Inclut neurophyxie et baisse du taux de neutrophiles. ^f Inclut thrombocytopenie et baisse du taux de plaquettes. ^g Inclut leucopenie et baisse du taux de globules blancs. ^h Inclut hypothyroïdie et hypothyroïdie auto-immune. ⁱ Inclut hyperthyroïdie et maladie de Basedow. ^j Inclut thyroïdite auto-immune, thyroïdite et thyroïdite subaiguë. ^k La fréquence rapportée des essais cliniques sponsorisés par AstraZeneca en dehors de celle basée sur l'ensemble de données poolées est rare, sans événement de grade >2. ^l Inclut encéphalite auto-immune et encéphalite. ^m Inclut méningite et méningite non infectieuse. ⁿ Inclut douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute et douleur du flanc. ^o Inclut colite, entérite, entérocolite et proctite. ^p Inclut stomatite et inflammation des muqueuses. ^q Inclut alanine aminotransférase augmentée, aspartate aminotransférase augmentée, enzymes hépatiques augmentées et transaminases augmentées. ^r Inclut hépatite, hépatite auto-immune, hépatite toxique, lésion hépatocellulaire, hépatite aigüe, hépatotoxicité et hépatite immuno-médiée. ^s Inclut éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée généralisée, éruption cutanée maculeuse, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée papuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée pustuleuse, érythème, eczéma et éruption cutanée. ^t Inclut prurit généralisé et prurit. ^u Inclut pemphigoidé, dermatite bulleuse et pemphigus. La fréquence observée dans les essais cliniques en cours et terminés est peu fréquent. ^v Une polymyosite (fatale) a été observée chez un patient traité par IMFINZI dans un essai clinique AstraZeneca en cours, en dehors des données poolées : rare pour tous grades, rare au grade 3 ou 4 ou 5. ^w Inclut néphrite auto-immune, néphrite tubulo-interstitielle, néphrite, glomérulonéphrite et glomérulonéphrite extramembraneuse. ^x Inclut œdème périphérique et gonflement périphérique. ^y Inclut fatigue et asthénie. ^z Inclut réaction à la perfusion et arctique débutant le jour du traitement ou 1 jour après. **Description des effets indésirables sélectionnés.** IMFINZI est le plus souvent associé à des effets indésirables immuno-médiés. La plupart d'entre eux, y compris les effets sévères, se sont résolus après l'initiation d'une thérapie médicale appropriée ou de l'arrêt d'IMFINZI. Les données correspondant aux effets indésirables immuno-médiés suivants reflètent la base de données de tolérance combinées de 3 006 patients dont l'étude PACIFIC et des études supplémentaires chez des patients atteints de tumeurs solides diverses, dans des indications pour lesquelles le durvalumab n'est pas autorisé. Dans toutes les études, IMFINZI a été administré à une dose de 10 mg/kg toutes les 2 semaines, 20 mg/kg toutes les 4 semaines ou 1 500 mg toutes les 3 ou 4 semaines. Des détails sur les effets indésirables principaux d'IMFINZI administré en association avec une chimiothérapie sont présentés lorsque des différences cliniquement pertinentes étaient notées comparativement à IMFINZI en monothérapie. Les recommandations de traitement de ces effets indésirables sont décrites dans la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. **Pneumopathie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie (n = 3 006 plusieurs types de tumeurs), une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 107 (3,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 23 (0,8 %) patients, de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients, et de grade 5 chez 6 (0,2 %) patients. Le temps médian de survenue a été de 57 jours (de 2 à 785 jours). Soixante-quatre patients sur 107 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), 2 patients ont également reçu de l'infliximab et 1 patient a également reçu de la cyclosporine. IMFINZI a été interrompu chez 38 patients. La résolution a eu lieu chez 58 patients. Une pneumopathie immuno-médiée est survenue plus fréquemment chez les patients de l'étude PACIFIC ayant achevé le traitement par chimioradiothérapie concomitante dans les 1 à 42 jours précédant le début de l'étude (10,7 %), que chez les autres patients de la base de données combinées de tolérance (2,2 %). Dans l'étude PACIFIC (n = 475 dans le bras IMFINZI, et n = 234 dans le bras placebo) une pneumopathie immuno-médiée est survenue chez 51 (10,7 %) patients dans le groupe traité par IMFINZI et chez 16 (6,8 %) patients du groupe placebo, y compris de grade 3 chez 8 (1,7 %) patients sous IMFINZI vs. 6 (2,6 %) patients sous placebo et de grade 5 (fatale) chez 4 (0,8 %) patients sous IMFINZI vs. 3 (1,3 %) patients sous placebo. Le délai médian de survenue dans le groupe traité par IMFINZI a été de 53 jours (de 1 à 341 jours) vs. 55,5 jours (de 0 à 231 jours) dans le groupe placebo. Dans le groupe placebo, 44 patients sur 51 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 28 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour), et 2 patients qui ont également reçu de l'infliximab. Dans le groupe placebo, 11 patients sur 16 ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques, dont 9 patients qui ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). La résolution est survenue chez 27 patients du groupe traité par IMFINZI vs. 6 dans le groupe placebo. **Hépatite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hépatite immuno-médiée est survenue chez 36 (1,2 %) patients, y compris de grade 3 chez 19 (0,6 %) patients, de grade 4 chez 1 (<0,1 %) patients et de grade 5 (fatale) chez 2 (< 0,1 %) patient. Le délai médian de survenue a été de 67 jours (de 7 à 333 jours). Vingt-cinq patients sur 36 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Deux patients ont également reçu un traitement par mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 7 patients. La résolution est survenue chez 22 patients. **Colite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une colite ou une diarrhée immuno-médiée est survenue chez 52 (1,7 %) patients, y compris de grade 3 chez 9 (0,3 %) patients, et de grade 4 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 73 jours (de 1 à 394 jours). Trente-quatre patients sur 52 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a également reçu un traitement par infliximab et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. IMFINZI a été interrompu chez 9 patients. La résolution a eu lieu chez 39 patients. **Endocrinopathies immuno-médiées.** Hypothyroïdie immuno-médiée. Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypothyroïdie immuno-médiée est survenue chez 222 (7,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 4 (0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 85 jours (de 1 à 562 jours). Parmi les 222 patients, 218 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 5 patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) pour cause d'hypothyroïdie immuno-médiée suivi d'un traitement hormonal substitutif. Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie immuno-médiée. **Hyperthyroïdie immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hyperthyroïdie immuno-médiée est survenue chez 43 (1,4 %) patients, et aucun cas de grade 3 ou 4 n'a été observé. Le délai médian de survenue a été de 43 jours (de 1 à 196 jours). Trente-neuf patients sur 43 ont reçu un traitement médicamenteux (thiamazole, carbimazole, propylthiouracile, perchlorate, inhibiteur calcique ou bétabloquant), 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques et 4 de ces 11 patients ont reçu un traitement par corticoïdes systémiques à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Un patient a arrêté IMFINZI en raison d'une hyperthyroïdie. La résolution est survenue chez 35 patients. Dix-huit patients ont présenté une hypothyroïdie à la suite d'une hyperthyroïdie. **Thyroïdite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une thyroïdite immuno-médiée est survenue chez 11 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 14 à 106 jours). Sur les 11 patients, 9 ont reçu un traitement hormonal substitutif, 1 patient a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une hypothyroïdie. La résolution est survenue chez 11 (100 %) patients. **Insuffisance surrénalienne immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une insuffisance surrénalienne immuno-médiée est survenue chez 12 (0,4 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 145,5 jours (de 20 à 547 jours). Les 12 patients ont tous reçu un traitement par corticoïdes systémiques, 4 d'entre eux ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Aucun patient n'a arrêté de prendre IMFINZI en raison d'une insuffisance surrénalienne immuno-médiée. La résolution a eu lieu chez 3 patients. **Diabète sucré de type 1 immuno-médié.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, un diabète sucré de type 1 immuno-médié est survenu chez 1 (< 0,1 %) patient (grade 3). Le délai de survenue a été de 43 jours. Le patient a reçu un traitement substitutif et arrêté le traitement par IMFINZI en raison du diabète sucré de type 1 immuno-médié. L'événement est résolu chez ce patient. **Hypophyisite/hypopituitarisme immuno-médié.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une hypophyisite / un hypopituitarisme immuno-médié(e) est survenu(e) chez 2 (< 0,1 %) patients, tous deux de grade 3. Le délai médian de survenue des événements était respectivement de 44 jours et de 50 jours. Les deux patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et un patient a interrompu le traitement par IMFINZI en raison de l'hypophyisite / hypopituitarisme immuno-médié(e). **Néphrite immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une néphrite immuno-médiée est survenue chez 9 (0,3 %) patients, y compris de grade 3 chez 2 (< 0,1 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 87 jours (de 29 à 393 jours). Six (0,2 %) patients ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour) et 1 patient a également reçu de la mycophénolate. Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 5 patients. La résolution a eu lieu chez 6 patients. **Réaction cutanée immuno-médiée.** Dans la base de données combinées de tolérance d'IMFINZI en monothérapie, une éruption cutanée ou une dermatite immuno-médiée (y compris un pemphigoidé) est survenue chez 45 (1,5 %) patients, y compris de grade 3 chez 12 (0,4 %) patients. Le délai médian de survenue a été de 41 jours (de 4 à 333 jours). Vingt patients sur 45 ont reçu un traitement par corticoïdes à haute dose (au moins 40 mg de prednisone ou équivalent par jour). Le traitement par IMFINZI a été interrompu chez 3 patients. La résolution a eu lieu chez 31 patients. **Réactions liées à la perfusion.** Dans la base de données combinées de tolérance sur IMFINZI en monothérapie, les réactions liées à la perfusion sont survenues chez 49 (1,6 %) patients, y compris de grade 3 chez 5 (0,2 %) patients. Aucun événement de grade 4 ou 5 n'est survenu. **Anomalies du bilan biologique.** Chez les patients traités par le durvalumab en monothérapie, la proportion de patients qui ont présenté une évolution de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 2,4 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 3,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 0,5 % pour l'augmentation de la créatinine, 5,7 % pour l'augmentation de l'amylase et 5,6 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 18,8 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 18,1 %. Chez les patients traités par le durvalumab en association avec une chimiothérapie, la proportion de patients qui ont présenté un déplacement de la valeur basale vers une anomalie du bilan biologique de grade 3 ou 4 était de : 4,9 % pour l'augmentation de l'alanine aminotransférase, 4,6 % pour l'augmentation de l'aspartate aminotransférase, 3,4 % pour l'augmentation de la créatinine, 4,8 % pour l'augmentation de l'amylase et 8,1 % pour l'augmentation de la lipase. La proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale ≤ LSN vers une valeur > LSN de tout grade était de 17,7 % et la proportion de patients ayant présenté une évolution de la valeur de TSH d'une valeur basale > LIN vers une valeur < LIN de tout grade était de 31,3 %. **Immuno-génécité.** L'immuno-génécité d'IMFINZI en monothérapie repose sur les données poolées obtenues chez 2 280 patients traités par IMFINZI 10 mg/kg toutes les 2 semaines ou 20 mg/kg toutes les 4 semaines en monothérapie et chez qui la présence d'anticorps anti-médicament (anti-drug antibodies ou ADA) était évaluable. Soixante-neuf patients (3,0 %) ont un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. Les anticorps neutralisants (neutralizing antibodies ou nAb) dirigés contre le durvalumab ont été détectés chez 0,5 % (12/2200) des patients. La présence des ADA n'a pas eu d'effet cliniquement pertinent sur la sécurité. Le nombre de patients est insuffisant pour déterminer l'impact des ADA sur l'efficacité. Sur la base de l'analyse de la population PK, une exposition légèrement inférieure chez les patients ADA positif est attendue toutefois, la diminution de l'exposition PK est inférieure à 30 % par rapport au patient type et n'est pas considérée comme cliniquement pertinente. Dans l'étude CASPIAN, sur 201 patients traités par IMFINZI 1 500 mg toutes les 3 semaines en association avec une chimiothérapie et chez qui la présence d'ADA était évaluable, 0 (0 %) patient a eu un résultat positif au test des ADA apparus sous traitement. L'impact des ADA apparus sous traitement sur la PK, la sécurité clinique et l'efficacité du durvalumab n'a pas pu être évalué, car aucun échantillon patient n'a fourni de résultat positif au test des ADA du durvalumab apparus sous traitement. **Sujet âgé.** Aucune différence globale de sécurité n'a été rapportée entre les patients âgés (≥ 65 ans) et les patients plus jeunes. Les données chez les patients atteints d'un CBNPC et d'un CBPC-SE de 75 ans ou plus sont limitées. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique.** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance. Poste Boîte 97. B-1000 Bruxelles-Madou. Site internet: www.nofitruer/risqueindesirable.be. e-mail: adr@afmps.be. **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87. Fax : (+33) 3 83 65 61 33. E-mail: crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél. : (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Lien pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ.** EU/1/18/1322/002 : flacon de 120 mg. EU/1/18/1322/001 : flacon de 500 mg. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE.** 01/2021. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.





La sexualité au temps du confinement

Au début de la pandémie de Covid-19, l'instauration du lockdown a bouleversé nos vies. Notre vie affective et sexuelle en a-t-elle été affectée ? Les pratiques érotiques ont-elles été accentuées ? Observe-t-on aujourd'hui les impacts psychosexuels du confinement et du mal-être général d'une partie de la population ? Après plus d'un an de recul, Fabienne Juncker-Quainon, Conseillère Conjugale et Familiale et sexologue, aborde avec nous le sujet.

Fabienne Juncker-Quainon et Céline Buldgen

Nous aurions pu croire au début de la pandémie, et donc du confinement, que la sexualité des couples allait être à son apogée. Fabienne Juncker-Quainon: «Au début de la pandémie, la sexualité est passée au second plan, la préoccupation majeure des gens étant de faire attention à eux et à leurs proches. On pensait que le lockdown, instauré dès le mois de mars 2020, allait pouvoir redonner de la promiscuité aux couples, leur libérer de l'espace temps pour qu'ils puissent enfin profiter de moments à deux et par la même occasion revisiter leur sexualité. Mais, au fil des mois, on a pu observer une baisse ou une perte de libido, autant chez l'homme que chez la femme, avec pour conséquences secondaires possibles

des troubles érectiles chez l'homme et des difficultés de lubrification chez la femme avec trouble de l'orgasme. Par ailleurs, le baby-boom prédit au début du lockdown n'a jamais eu lieu. Dans certains pays voisins, on a pu voir par contre une augmentation des demandes d'avortement. Il y a donc eu des grossesses mais le contexte sanitaire n'a pas été propice pour un certains nombre de couples à se projeter avec une nouvelle naissance.»

Covid-19 et répercussions sur la sexualité

Quelles sont les causes possibles de cette baisse ou perte de désir chez les deux sexes ?

Différentes raisons interviennent:

1. La perturbation du fonctionnement de l'envie due à la privation de libertés

N'ayant plus de capacités à se faire plaisir - un certain nombre de plaisirs ayant été censurés (sport, relations, sorties récréatives et gustatives) - les individus ont perdu progressivement l'engouement personnel à créer des espaces de ressourcement et se sont réfugiés à l'inverse dans la monotonie et la lassitude.

Le sexe qui, au début de la pandémie, semblait être une occupation que l'on pouvait maintenir à la maison et que chacun redécouvrait, ayant du temps ensemble, a été mal évalué. La pro-

«L'usage des sextoys est une façon de diversifier la sexualité, pour autant que les attentes réciproques des hommes et des femmes passent avant tout par une approche dans un savoir-être et savoir-faire de chacun enclin à générer du désir et provoquer l'excitation et aboutir au plaisir».

Fabienne Juncker-Quainon

jection faite reposant sur une augmentation des achats de sex-toys et de consultation des sites pornographiques. C'était sans compter sur le fait qu'il faut bien plus que de la promiscuité et du temps pour relancer et entretenir le désir...

Le circuit de la récompense sur lequel repose le désir/l'excitation/le plaisir et qui fonctionne pour n'importe quel type de récompense, se trouve au niveau de l'aire tegmentale ventrale et du noyau accumbens dans le cerveau. Ce circuit intervient dans les conduites alimentaires et sexuelles et est, par un dysfonctionnement, également en cause dans les conduites d'addictions. Il met en jeu différents neurotransmetteurs comme la dopamine, la noradrénaline et la sérotonine, tous impliqués dans le désir et le plaisir. Ainsi, il est plus facile de comprendre qu'un ralentissement de l'activation de ce circuit de la récompense par la privation des diverses activités procurant du plaisir, impacte également l'humeur, l'enthousiasme et l'engouement.

2. L'attractivité par les jeux de séduction en déperdition au fil des mois

Là encore, se sont opérées au fil des mois des modifications dans le fonctionnement des couples. Ceux-ci, au début du confinement, respectaient à la maison les codes vestimentaires propices au travail. Les mois avançant, la situation perdurant, les efforts du début se sont transformés en un laisser-aller chez un certain nombre de personnes, pour qui l'espace conjugal et/ou familial est devenu une bulle de toutes les permissions et de toutes les

négligences. Or, s'il y a bien un domaine à préserver dans le couple et la sexualité en particulier, c'est celui de l'attractivité et de la séduction...

Séduire l'autre ne sous-entend pas faire uniquement des efforts lorsque l'on a envie, mais bien au contraire générer l'envie par une posture constante visant à être désiré(e)/désirant(e), de façon permanente. Cela peut se décliner dans le physique, la tenue, la posture, mais aussi les échanges et les mots (gratitude et admiration), ou encore l'odeur et le toucher.

En conclusion: moins on prend soin de soi, moins on reste attirant(e) pour soi et pour l'autre, voire on peut même susciter de la répulsion.

3. Le climat dans la conjugalité est lui aussi un bon baromètre d'une sexualité épanouie, ou pas

En effet, proportionnellement aux échanges possibles dans le couple, tant sur un plan communicatif que sur un plan émotionnel, cette pandémie et son confinement auront contribué à maintenir ou à détériorer les liens et l'intimité. Ainsi, les couples fonctionnant en bonne entente, capables d'expression et d'écoute auront su échanger sur leurs besoins et leurs manques, créer ou entretenir de nouvelles alliances, trouver leur place res-

pective dans le but d'obtenir un fonctionnement harmonieux. La sexualité étant alors un espace de rapprochement, de réassurance et de plaisirs partagés.

A l'inverse, les couples déjà confrontés à des conflits permanents non résolus, à de la violence verbale, psychologique et/ou physique, auront trouvé dans cette promiscuité imposée, un terrain de boxe où la violence sexuelle par imposition de relation et/ou de pratiques peut également accentuer un tableau déjà terrible.

Il faut savoir que le refus de sexualité, alimenté de dénigrements et d'humiliation est tout aussi violent sur le plan psychologique qu'une sexualité imposée.

Perte ou baisse de la libido: les conséquences

Abordons à présent les conséquences et méfaits de cette baisse ou perte de libido tant masculine que féminine.

Chez les hommes, l'absence de sexualité qu'elle soit due à une libido en berne et/ou un climat conjugal non propice, va occasionner progressivement une perte de repères dans le champ sexuel avec une remise en cause de la confiance en soi.

L'homme a le sentiment de marcher sur des œufs, il doute de sa capacité de séduction, de sa virilité, de ses compétences à jouir et faire jouir sa compagne. Il place la barre très haut; donner du plaisir à sa partenaire étant l'aboutissement ultime. Comme s'il en advenait de son identité globale, de ses capacités et compétences pas

«Je crains qu'en 2021, nous soyons dans l'observation des conséquences de cette pandémie sur les plans psychologiques, relationnels et sexuels des individus»

Fabienne Juncker-Quainon

seulement dans le domaine de l'intime mais de façon générale.

Cette pression amène l'homme à craindre les relations intimes autant qu'à les souhaiter. L'impact de celles-ci - par un focus sur la compagne et une analyse trop poussée des ressentis de l'autre - l'éloignera de ses propres perceptions et l'amènera à ne plus arriver à avoir ou maintenir l'érection.

Chez les femmes, pour lesquelles l'utilisation du sextoxy rend possible

l'orgasme (et parfois de façon incroyable), la barre mise sur leurs attentes dans les capacités du compagnon à leur procurer du plaisir est elle aussi très haute. Elles sont partagées entre romantisme mêlé au sentiment amoureux et pouvoir d'excitation et compétences sexuelles. Les bons amants ne sont pas seulement ceux qui les comblent par un ensemble de jeux et pratiques sensuelles et excitantes, ils doivent aussi les faire jouir tout en comprenant ce qu'elles veulent, apprécient ou pas.

Tout comme les hommes, les femmes craignent et souhaitent à la fois les relations sexuelles.

Elles sont à l'affût de la moindre erreur, elles s'offusquent des incompétences de l'autre sans pour autant acter ce qui pourrait et saurait être positif. De ce fait, elles perdent en recentrage sur leurs propres capacités à participer à l'obtention de leurs plaisirs et n'atteignent ainsi pas l'orgasme, comme focalisées dans un cercle vicieux et non vertueux. ■

Comment retrouver du désir sexuel quand la sexualité est compliquée et non attractive ?

Au sein du couple:

- Privilégier des petits moments à deux (autour d'un café, le matin dans le lit ou dans la salle de bain, dans la voiture pour les courses) pour parler de soi, de l'autre, du Nous.
- Exprimer ses ressentis de tristesse, de joie, de lassitude. S'écouter et échanger.
- Mettre en application quelques règles de communication permettant de se ressentir écouté, entendu, accepté et pris en compte: utilisation du « Je » pour parler de soi, ne pas couper la parole, avoir un temps d'expression et d'écoute réciproque, maîtrise de son langage non verbal qui trahit souvent un décrochage.
- Redistribution des places et des rôles appropriés, pour une meilleure équité et un plus grand sentiment de complémentarité et d'alliance.

Au niveau de la sexualité:

- Entretenir l'attirance et la séduction:
 - Prendre soin de soi (douche, hygiène des cheveux, maquillage) même si l'on reste à la maison pour travailler.
 - Garder les grands principes et le cadre mis en œuvre lorsque l'on travaille: respect d'un endroit (pièce ou bureau) dédié au travail, ne pas investir tout le domicile qui ne permet plus de dissocier travail de vie privée.
 - Respecter des horaires d'exercice de ce travail et pas des journées sans fin, ou qui viennent interrompre l'espace couple ou famille.
 - Adopter une tenue vestimentaire et une rigueur sur soi comme lorsque l'on se rend au travail. Ne pas opter pour le jogging ou la tenue débrayée.
 - Marquer des coupures pour se parler, se renvoyer que l'on tient compte de la présence de l'autre. Éviter les formes d'indifférence au sein du couple.



- La chambre à coucher du couple, surtout s'il y a des enfants, doit rester l'espace d'intimité de couple, le lieu sûr pour se retrouver et faire l'amour. Il faut redoubler de créativité et d'intention pour en faire un endroit où l'on se sent bien et où l'ambiance est propice au lâcher prise. Éviter les chambres trop surchargées, une luminosité trop vive et privilégier cet espace ressourçant.
- Discuter ou éveiller soi-même et l'autre à des projections sensuelles, chargées d'érotisme. Inventer des scénarios, entretenez les surprises ou le suspense, partager des envies.
- Entretenez la tendresse au quotidien.
- Concevoir la sexualité sous tous les angles par le biais d'un toucher plus sensuel empreint d'excitation, la pénétration n'étant pas une fin en soi.



Gaspare Traversi (1722/23-1770): Die Operation, Staatsgalerie Stuttgart.

Les causes de l'appendicite

„Da ist Madame Blanche, die älteste Einwohnerin (von Massoc/Carcassonne). Vor Kurzem hat sie ihren 100. Geburtstag gefeiert. Man sieht es ihr nicht an, daß sie 1926 um ein Haar an einer bösen Krankheit gestorben wäre: sie bekam durch einen versehentlich verschluckten Kirschkern eine Blinddarmentzündung. Keine Kleinigkeit mit 91 Jahren. Die alte Frau ließ den Priester kommen. Der eilte über die Dorfstraße, gerade als ein klappriger Citroen durch die Straße schnaufte. Ein Herr beugte sich heraus und fragte, was es gebe. „Ich bin Doktor Viennot aus Carcassonne! Lassen Sie mich zu der Kranken.“ Er untersuchte Madame Blanche, packte seine Instrumente aus, operierte die alte Frau. Vier Wochen später lief die Patientin wieder spazieren“ (Obermoselzeitung, 10 octobre 1935). Ma mère, âgée de 16 ans à l'époque, fut sans doute marquée par l'incident et, quand j'étais assez grand pour comprendre, elle m'exhortait de ne pas avaler les noyaux de cerise pour éviter l'appendicite. Vrai ou faux? A 77 ans je n'ai toujours pas trouvé la réponse!

Dr Henri Kugener

L'histoire de l'appendicite provoquée par un noyau de cerise avait une certaine tradition: „An einem Kirschkern gestorben. Gräfin Ellinor v. Henckel-Donnersmarck zu Ratibor, die Braut des Fürsten Carolath, ist, wie die gestern erfolgte Section der Leiche ergeben hat, an Blinddarmverstopfung, welche durch einen Kirschkern herbeigeführt worden ist, gestorben“

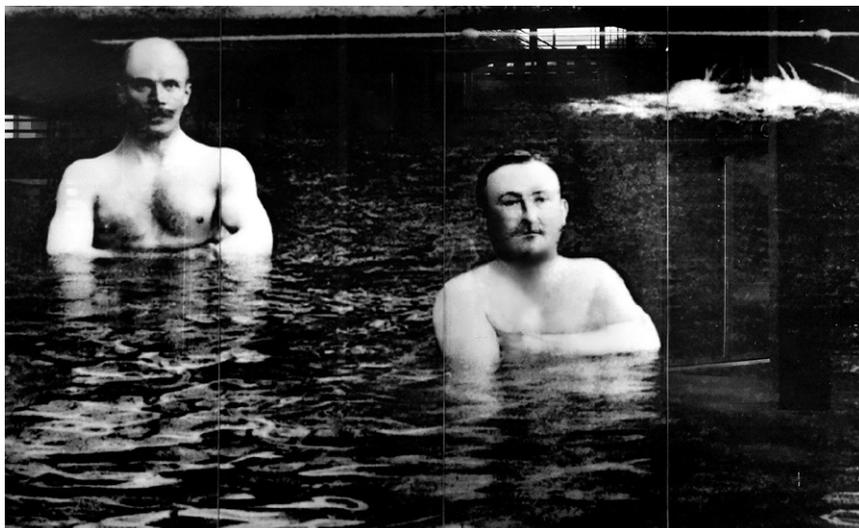
(Obermoselzeitung, 30 août 1884). D'autres mettaient en cause la vaisselle émaillée: la „Luxemburger Bürgerzeitung“ d'en parler le 8 avril 1909 „Die verschiedensten Erklärungsversuche sind auch in der Laienwelt bekannt geworden. Vom verschluckten Kirschkern angefangen bis zu den scharfen Splintern der abgesprungenen Glasur unserer emaillierten Kochgeschirre

ist alles Mögliche verantwortlich gemacht worden für diese unglückselige gefährliche Erkrankung“.

Une autre cause était discutée dès la Belle époque: la consommation excessive de viande. „Eine gesunde Pfaffenfindung. (...) Da hat zuerst der berühmte Doktor Lucas-Champonnière die verhängnisvolle Rolle studiert, welche der Genuß des Fleisches bei

der heutigen Verbreitung der sog. Blinddarm-Entzündung spielt, eine Krankheit, die eben in diesem Fleischgenuß ihre häufigsten Ursachen hat (Medizinische Akademie, Sitzung vom 19. Febr. 1901). Seither ist er öfter auf diesen Gegenstand zurückgekommen, und in den akademischen Sitzungen wurde das Fasten als eine durchaus hygienische Einrichtung gefeiert. In den Zeitungen ist in letzter Zeit viel Rede gegangen von der Blinddarmkrankheit, die besonders in den Gegenden häufig und ernst auftritt, wo die Fleischnahrung den breitesten Platz einnimmt, ganz besonders aber bei den Personen, die viel Fleisch essen und bei den Kindern, welche vorzeitig an den Fleischgenuß gewöhnt werden. Und das waren Blätter, die eher alles andere sind als klerikal gesinnt. Ein französischer Arzt, Dr. Pauchet, kommt zu folgenden Schlußfolgerungen: Die religiösen Orden, deren Regel den Fleischgenuß verbietet, sind nie mit Appendicitis heimgesucht. Dasselbe ist der Fall für die Kinder, denen man nie Fleisch zu essen gegeben hat. Die Ursache dieser Krankheit ist nach dem allgemeinen Dafürhalten der Aerzte der übermäßige Fleischgenuß. Erhebungen von Lucas-Champonniere haben ergeben, daß die Blinddarmenzündung selten ist beim Italiener (er nährt sich meist von Macaroni), häufiger in Frankreich, in Deutschland, in der Schweiz, wo das Fleischessen bereits zur Regel wird, sie wird ausnehmend häufig bei den Engländern und Nordamerikanern, die Beefsteak und Rostbeef in großen Quantitäten vertilgen. In den neuesten Zeiten wenden außerdem große Praktiker die Enthaltung von Fleischkost im medizinisch-hygienischen Fache an als ein wesentliches antiseptisches Mittel für die Eingeweide!“ (Luxemburger Wort, 19 septembre 1905).

Just-Marie-Marcellin LUCAS-CHAMPONNIERE (1843-1913) est mieux connu pour son nébulisateur de phénol, Victor PAUCHET (1869-1936) pour sa chirurgie gastrique et abdominale. L'église catholique de jubiler et de voir



Les bienfaits de l'eau thermale de Mondorf.

ses jours fastes confirmés par l'observation au quotidien, que la consommation de la viande va de pair avec une pathologie abdominale dange-reuse. Les conclusions de Lucas-Champonniere malheureusement manquent de tout fondement statistique!

Dr François Delvaux

Le chirurgien luxembourgeois bien connu François DELVAUX père (1872-1964) de reprendre l'idée en 1922: „Fast nie finden wir eine appendicitis bei Personen, deren Lebensregel eine täglich öfters wiederholte Fleischnahrung verbietet, wie bei Klosterfrauen. Auch sind die Wurmfortsatzentzündungen viel seltener bei der Bauernbevölkerung, die im großen und ganzen viel weniger Fleisch zu sich nimmt, speziell viel weniger „Charcuterie“ als die Stadtleute, besonders als die Bewohner der Industriezentren. Und wenn ein Appendixfall aus den ackerbautreibenden Kantonen in die Klinik eingeliefert wird, ist er fast durchweg ein gutartiger Fall“ (Luxemburger Wort, 7 mars 1922).

L'eau de Mondorf

Elle était la bonne à tout faire. Rien d'étonnant de retrouver notre eau de Mondorf parmi les médicaments pro-

posés en cas d'appendicite: „Verschiedene Leiden und krankhafte Zustände des Verdauungskanal: Abdominal-Plethora (Zunahme der Gesamtmasse, Ueberfüllung, Stauung); allgemeine Verdauungsstörungen; Darmleiden (Entzündungen, Haemorrhoiden); Appetitlosigkeit; Magen- und Darmkatarrh; chronische Stuhlverstopfung. Die Trinkkur eignet sich vorzüglich zur Verhütung mancher Fälle von Appendicitis (Blinddarmenzündung)“ (Dr. Ernst Feltgen, Das Mondorfer Thermalwasser Zusammensetzung und Wirkung, Indikationen der Kur, in: Monats-Berichte, Société des Naturalistes luxembourgeois N°3, 31 mars 1908 p.39).

Les origines multiples

Un confrère mort d'une appendicite perforée, le Dr Ernest WENGER (1888-1932): «Le vieil adage de la mort précoce qui fauche les meilleurs a surgi dans l'âme bouleversée des nombreux amis d'Ernest Wenger, décédé en Suisse, des suites d'une appendicite» (Luxemburger Zeitung, 20 février 1932) - la cause de pareil accident reste inconnue en général.

J'ai retrouvé dans la littérature cet article bien recherché où il va des causes de l'appendicite que je cite dans sa langue d'origine:

„Occasionally, in immuno-suppressed

«On retrouve l'eau de Mondorf parmi les médicaments proposés en cas d'appendicite.»

patients (e.g. AIDS patients, patients under chemotherapy) a viral infection with cytomegalovirus (CMV) or Epstein-Barr viruses can act as primary promoter of inflammation. Uncommon causes include yersiniosis, parasites (oxyures), Crohn's disease, foreign bodies, tuberculosis, volvulus of appendix, intussusception, septa, tumors, and diverticula. Necrotizing enterocolitis seems to be responsible for the very rare appendicitis in the neonatal period.

Eating habits: Absence of dietary fiber.
Fecolith: Occlusion of the lumen – local obstruction – ischemia – local inflammation – migration of granulocytes through all layers.

Yersiniosis: The infection with *Yersinia pseudotuberculosis* and *enterocolitica*, *Campylobacter jejuni*, *Salmonella typhi*, and also the very rare infection with *Mycobacterium tuberculosis* are considered as trigger of appendicitis. The bacterial colonization with *E. coli* is rather a part of an already commenced inflammation than a possible primary cause.

Viral infection or lymphoid hyperplasia: under chemotherapy, immunosuppression, AIDS.

Worms, especially oxyures (*Enterobius vermicularis*) and ascarides are by far the most frequently seen parasites. They are able to induce a lymphoid reaction or cause appendicitis through obstruction. Helminthic diseases are a common incidental finding in histologically not-inflammatory altered appendices. The incidence is, with about 4%, highest in childhood (between the age of 6 and 15).

Chronic inflammatory diseases (Crohn's disease): Also Crohn's disease is able to primarily or secondarily manifest in the appendix and causes an inflammation there. In these cases an ileocecal resection is necessary.

Foreign bodies: Ingested foreign bodies in the lumen like screws, plastic parts,

or kernels are inducing an inflamed appendix. But in general it cannot be deduced from these events that swallowing of foreign bodies leads with a higher probability to appendicitis.

Tuberculosis may be the cause of an appendicitis, but is rather simulating one, e.g. with mesenteric expansion (sometimes observed as primary manifestation in pre-school children). Typically, there are multiple, enlarged mesenteric lymph nodes and caseating granulomas in the peritoneum.

Volvulus of the appendix and appendiceal intussusception: A volvulus of the vermiform appendix is a rare event in childhood. In the literature only a small number of cases are described. It presents itself as an intermittently occurring abdominal pain which acutely exacerbates.

Mucoceles, fecoliths and idiopathic forms are described as the main causes (...).

Septa and atresia are extremely rare, duplications are seen more frequently. They lead to a mucous retention (Gerlach's valve)".

Les „kernels“ - noyaux de tous genres, se retrouvent dans cet article parmi les causes possibles d'une obstruction, une idée que nous retrouvons dans l'article de Maxime Lambert: «L'appendicite se déclare lorsque des résidus de matières fécales, un corps étranger, du mucus ou une compression extérieure obstruent l'appendice. Cette obstruction provoque alors une multiplication de bactéries et une inflammation qui se traduit finalement par une appendicite» (Maxime Lambert, Appendicite, dans: Oh!my mag, 25 juillet 2016).

«Manger des noyaux de cerise ou avaler ses ongles quand on les ronge peut provoquer l'appendicite» - avaler ses ongles ou des noyaux de cerise provoque-t-il l'appendicite ? Pour les

rognures d'ongles, on oublie tout de suite. Si vous étiez un éléphant, ce serait peut-être une autre histoire. Mais pour un humain avec ses petits ongles, et qui n'en ronge qu'un tout petit bout à la fois, aucune chance pour la rognure d'atteindre l'appendice. Elle est dissoute par les sucs gastriques de l'estomac avant même de commencer son voyage dans l'intestin. C'est ce qu'affirme le Dr Jacqueline Warnet, hépato-gastro-entérologue, dans une vidéo très sympa qu'on déniche en tapant "cradologie" et "ongles" dans Google (...). Quant au noyau de cerise, il n'y est pour rien ou presque. Sur 2224 cas consécutifs d'appendices retirés dans une série australienne, 1409 étaient des appendicites aiguës. On a retrouvé une trace de noyau de fruit dans 1 seul de ces cas (True Stories, dans: Research Gate 1998), et encore: le «noyau trouvé» n'avait pas été expertisé (Alan Vonlanthen, Avaler un noyau de cerise, dans: Podcastscience.fm 16 avril 2016) - «un cas» tout de même...

Plus question dans les publications modernes, de viande respectivement de jeûne... Sauf pour les homéopathes, pour qui l'excès de viande continue à figurer parmi les causes de l'appendicite (Alain Paul, La bible de l'homéopathie et des traitements naturels, 2015 éditions Le Courier du Livre).

Terminons sur le travail du confrère Marc BOULMONT de Esch/Alzette: «Boulmont M, Farran M, Debaize JP., Appendicite sur corps étranger, dans: Rev. Med. Brux. 1995 Mai-Juin;16(3):135-6».

Epilogue

L'oblitération appendiculaire relève de causes variées, coprolithe, corps étranger (noyaux), parasites, hypertrophie lymphoïde etc. ! Un stercolithe resp. coprolithe appendiculaire (allem. Kotstein), petite masse dure de couleur foncée, pourrait être à l'origine des légendaires noyaux de cerise... ■

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

DIABÈTE DE TYPE 2

UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

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



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.



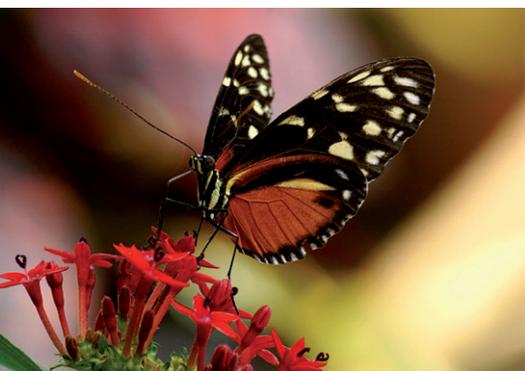
▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 8,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertuglifozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumétrique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertuglifozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m² ou un eGFR < 60 mL/min (voir rubrique 4.4). Le traitement par Steglatro doit être interrompu si le DFGe reste de façon persistante < 45 mL/min/1,73 m² ou si le eGFR reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertuglifozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2). **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumétrique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de > 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertuglifozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.3 Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Ensemble des essais contrôlés versus placebo évaluant Steglatro 5 mg et 15 mg L'évaluation de la tolérance a été principalement réalisée à partir d'un ensemble de trois essais de 26 semaines contrôlés versus placebo. L'ertuglifozine a été utilisée en monothérapie dans l'un des essais et en rajout dans les deux autres (voir rubrique 5.1). Ces données reflètent l'exposition de 1 029 patients à l'ertuglifozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertuglifozine 5 mg (N = 513) ou 15 mg (N = 510) ou un placebo (N = 515) une fois par jour. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans le cadre du programme clinique étaient les mycoses vulvovaginales et d'autres mycoses génitales de la femme. Une acidocétose diabétique grave est survenue dans de rares cas. Voir le paragraphe « Description de certains effets indésirables » pour les fréquences de survenue et se reporter à la rubrique 4.4. **Liste des effets indésirables présentés sous forme de tableau** Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables** Classe de système d'organes / Fréquence / Effet indésirable **Infections et infestations** : très fréquent : mycose vulvovaginale et autres mycoses génitales de la femme^{1,2}; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme³; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)⁴, troubles du métabolisme et de la nutrition : fréquent : hypoglycémie⁵; rare : acidocétose diabétique⁶. **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumétrique⁷; affections du rein et des voies urinaires : fréquent : augmentation des mictions⁸; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie / diminution du taux de filtration glomérulaire⁹. **Affections des organes de reproduction et du sein** : fréquent : prurit vulvovaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif. **Investigations** : fréquent : lipides sériques modifiés¹⁰, hémoglobine augmentée¹¹, urée sanguine augmentée¹². * Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. ¹ Incluant : pollakiurie, impériose mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. ² Incluant : soif et polydipsie. ³ Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 3,8% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,8% et 5,7% versus 1,1% ; toutefois, elles étaient de 6,2% et 7,6% versus 1,9% pour le HDL-C. Pour les

triglycérides, les variations médianes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement de -3,9% et 1,7% versus 4,5%. ** La proportion de sujets ayant au moins une augmentation de l'hémoglobine > 2,0 g/dL était plus élevée dans les groupes ertuglifozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). ¹³ La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine > 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertuglifozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumétrique** L'ertuglifozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumétrique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumétrique (désydratation, étourdissements postaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertuglifozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumétriques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², les patients âgés de ≥ 65 ans et les patients sous diurétiques du groupe ertuglifozine que dans le groupe comparateur (voir rubriques 4.2 et 4.4). Chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m², l'incidence était de 5,1%, 2,6% et 0,5% respectivement pour l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le comparateur ; chez les patients ayant un DFGe entre 45 et < 60 mL/min/1,73 m², elle était respectivement de 6,4%, 3,7% et 0%. **Hypoglycémie** Dans le groupe des études contrôlées versus placebo, l'incidence des hypoglycémies documentées a été augmentée pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg (5,0% et 4,5%) par rapport au placebo (2,9%). Dans cette population, l'incidence des hypoglycémies sévères était de 0,4% dans chaque groupe. Lorsque l'ertuglifozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertuglifozine était de 2,6% dans les deux groupes et de 0,7% dans le groupe placebo. En ajout à la metformine, l'incidence des événements hypoglycémiques était de 7,2% dans le groupe ertuglifozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertuglifozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertuglifozine était rajoutée à la metformine et comparée à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertuglifozine (5,6% et 8,2% pour l'ertuglifozine 5 mg et 15 mg, respectivement). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée recevant de l'insuline, un sulfamide hypoglycémiant ou du méglitinide en traitement de fond, les taux d'hypoglycémies documentées étaient de 36%, 27% et 36% respectivement pour l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le placebo (voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5). **Acidocétose diabétique** Dans le cadre du programme clinique, une acidocétose a été identifiée chez 3 des 3 408 patients (0,1%) traités par l'ertuglifozine et 0,0% des patients traités par le comparateur (voir rubrique 4.4). Augmentation de la créatinine sérique / Diminution du débit de filtration glomérulaire et événements liés au système rénal Les augmentations du taux moyen de créatinine et les diminutions du DFGe moyennes observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertuglifozine étaient généralement transitoires en cas de poursuite du traitement. Les patients avec une insuffisance rénale modérée à l'inclusion présentaient des variations moyennes plus importantes sans retour aux valeurs initiales à la semaine 26 ; ces variations étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Des effets indésirables liés au système rénal (par ex. lésion rénale aiguë, insuffisance rénale, insuffisance rénale fonctionnelle aiguë) peuvent survenir chez les patients traités par l'ertuglifozine, en particulier ceux avec insuffisance rénale modérée, chez qui l'incidence d'événements indésirables liés au système rénal était respectivement de 2,5%, 1,3% et 0,6% sous ertuglifozine 5 mg, ertuglifozine 15 mg et placebo. **Mycoses génitales** Dans l'ensemble des trois essais cliniques contrôlés versus placebo, les mycoses génitales de la femme (par ex. candidose génitale, infection fongique génitale, infection vaginale, vulvite, candidose vulvo-vaginale, mycose vulvo-vaginale, vulvo-vaginite) sont survenues chez respectivement 9,1% et 3,0% des patientes traitées par l'ertuglifozine 5 mg, ertuglifozine 15 mg et placebo. Chez la femme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez respectivement 0,6% et 0% des femmes traitées par ertuglifozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales chez l'homme (par ex. balanite à Candida, balanoposthite, infection génitale, infection fongique génitale) étaient de 3,7%, 4,2%, et 0,4% respectivement chez les patients traités par l'ertuglifozine 5 mg, l'ertuglifozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non circoncis. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertuglifozine et le placebo, respectivement. Dans de rares cas, un phimosis a été rapporté et une circoncision a parfois été effectuée (voir rubrique 4.4). **Déclaration des effets indésirables suspectés** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : en Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division de Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles/Madour, Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversesdrugreactions@agg.afmps.be, au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 31, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5582, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.eta.lu. Lien pour le formulaire http://www.sante-public.lu/fr/poques-sante/ministere-sante/direction-sante/ex-pharmacie-medicaments/index.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck & Dohme B.V. Waardenweg 33 2031 BN Haarlem Pays-Bas. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/001, EU/1/18/1267/002, EU/1/18/1267/003, EU/1/18/1267/004, EU/1/18/1267/005, EU/1/18/1267/006, EU/1/18/1267/011, Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/010, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 mars 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 10/2019. Les informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu. **Mode de délivrance** : sur prescription médicale.



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

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



Nature

Le jardin des Papillons

Le Päiperleksgaart est une bonne idée de sortie nature ! Et une balade qui sort un peu de l'ordinaire ? C'est l'endroit idéal pour tous les amoureux de la nature: pour les petits et les grands. On s'émerveille tous devant ces papillons aux couleurs parfois flamboyantes. Vous pouvez vous promener dans le jardin tropical et admirer des centaines de papillons exotiques sur une superficie de plus de 600 m². Découvrez le cycle de vie incroyable du papillon. Grâce au climat de la serre, le Jardin des Papillons est aussi devenu le domicile de nombreuses caillies chinoises, de caméléons, de tortues, de quelques oiseaux et d'un peuple d'abeilles en huis clos. Les fleurs multicolores et l'atmosphère idyllique du jardin vous feront rêver. Une petite parenthèse sympathique à programmer en famille ou entre amis.
56, route de Trèves - L-6793 Grevenmacher - www.papillons.lu

Salon

Salon du mariage

Le mariage est considéré par beaucoup comme le plus beau jour de la vie d'un couple. Il faut donc le penser, bien y réfléchir et trouver les bonnes personnes pour vous accompagner dans cette aventure afin de passer une journée mémorable. Il ne faut rien

laisser au hasard. Le salon du mariage vous permet d'avoir sur le même lieu des professionnels dédiés à ce genre d'événement et cela est très pratique. En plus cela donne des idées que vous n'auriez pas eues car des nouveautés et tendances naissent chaque année... Des défilés de mode sont prévus samedi et dimanche à 11h30, 14h et 17h. Il est bien agréable de pouvoir admirer les superbes robes et costumes portés afin de se faire une idée des coupes et textures utilisées... Cela peut faire rêver et vous mettre déjà un peu dans l'ambiance de votre journée à venir.



Soixante exposants spécialisés en prestations mariages seront présents pour l'occasion. L'occasion de rencontrer photographes, coiffeurs, loueurs de matériel, de découvrir des lieux de réceptions, des tenues de marié(e)s, de penser à la restauration et au voyage de noce... Environ 30 métiers sont représentés sur ce salon ainsi que des exposants du Luxembourg, de la Belgique et de la France...

Samedi 25 et dimanche 26 septembre 2021 de 10 à 19h. Lieu: The Box Luxexpo. Organisateur A3 LOR S.A.S. contact@a3lor.com

Sport

De jolies sorties à vélo

Il faut privilégier le sport en extérieur ? Qu'à cela ne tienne. Voici une sortie vélo très sympathique de 19 km. C'est une sortie sur pistes cyclables qui part du Kirchberg jusqu'à Junglinster. Les villes et villages traversés sont les suivants: Luxembourg Kirchberg, Senningerberg (km 9), Rameldange



(km 11,5), Ernster (km 15), Gonderange (km 17), Junglinster (km 19). Notez que le site www.luxvelo.lu propose de nombreuses sorties de 15 à 85 km (le site fonctionne également sur Smartphone). Ce sont des itinéraires adaptés à tous les niveaux et ils permettent de découvrir les pistes cyclables du Luxembourg. Il y en a pour tout le monde à réaliser en famille ou entre amis. Ces balades permettent de découvrir les localités du pays autrement.



Nature

Logez dans des «MushRooms»

Après une belle journée de randonnée ou de vélo, passez une ou plusieurs nuits de détente au bord de la rivière et du château d'Useldange. Réservez un champignon géant. C'est vraiment une idée originale pour les amoureux de nature. Ce sont des «MushRooms» sur pilotis placées directement au bord de la rivière. Un dépaysement garanti avec le confort qu'il faut. Il y a même un «MushRoom» prévu pour les personnes à mobilité réduite. Un lieu insolite pour les touristes «verts».

Info: info@peitchelauer.lu - + 352 28 13 721 - 4, Am Tremel L-8706 Useldange.

Les mots et les images qui font peur



©Gallimard Jeunesse Giboulées, DR

Les deux directrices de la collection

Catherine Dolto est médecin, haptothérapeute et écrivain, spécialisée dans les livres sur la santé des enfants. Elle est à la tête d'une col-

lection présentant une thématique touchant la vie familiale, sociale et psychologique des enfants en veillant à exposer clairement, en termes simples et sans dénaturer la matière, les concepts et les états d'âme liés au sujet. Colline Faure-Poirée anime un vaste domaine axé sur la psychologie des enfants et des adolescents. Elles ont créé cette collection d'ouvrages ensemble.

L'ouvrage

Le documentaire rassemble en quelques mots l'idée véhiculée par le texte en une phrase encourageante, comme sous ce titre: «Mine de rien, quand on a très peur, ça rassure d'être ensemble, et d'en parler avec les grands».



Les écrans, les journaux, les livres diffusent des images qui peuvent impressionner durablement les enfants. Certaines sont violentes, incompréhensibles, toxiques. Il est important de les sélectionner et de les commenter. ■

Un saut dans la nuit

L'auteur

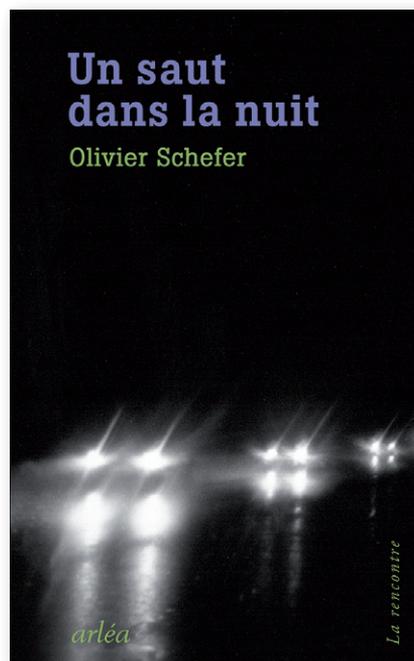
Olivier Schefer est écrivain et philosophe. Il enseigne l'esthétique et la philosophie de l'art à l'Université de Paris. *Un saut dans la nuit* est son premier roman.

L'ouvrage

Il pleuvait des trombes d'eau cette nuit-là et ce fut presque en courant, sans parapluie, que je rejoignis le taxi qui m'attendait sur la chaussée d'une avenue froide dont j'oubliais régulièrement le nom. C'était la seule voiture dont le moteur était en marche.

Je fus frappé en sortant par l'éclat des réverbères sur les pavés mouillés.

Le chauffeur hochait la tête en me voyant. Je posai ma sacoche, mon ordinateur et m'installai sur le siège arrière. Il s'engagea dans de petites rues: il y avait très peu de circulation à cette heure tardive. J'aimais cet ins-



tant où je me laissais habituellement aller à mes pensées, profitant du calme de la ville endormie, des majestueuses et apaisantes silhouettes des platanes qui se dressaient dans la nuit. Mais comme les ribambelles de gouttes de pluie qui glissaient contre la vitre extérieure du véhicule, certains

événements cheminent lentement, au ralenti, presque en tremblant.

François et Jean, deux amis, se retrouvent après de nombreuses années dans un paysage magnifique de montagnes pyrénéennes où gronde la Garonne. Ils sont liés par un secret: Geneviève. L'un est le frère de Geneviève, l'autre son premier amoureux.

Un saut dans la nuit est le roman solaire et tragique de la naissance des premières émotions, du premier amour, des rêves et des désespoirs de l'adolescence, où la chaleur de l'été, la force de la nature imprègnent à jamais la mémoire. ■

A GAGNER

- > *Les mots et les images qui font peur* de Catherine Dolto et Colline Faure-Poirée
- > *Un saut dans la nuit* d'Olivier Schefer

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



N°135 MAI 2021
Semper
 LUXEMBOURG



Directrice artistique
 Nathalie Ruykens
 nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
 Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
 M. Cygler, Dr H. Kugener,
 F. Juncker-Quainon, V. Richeux

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. **DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegy Ellipta 92/55/22 mcg/30 doses, 92/55/22 mcg/30 doses, 92/55/22 mcg/30 doses, poudre pour inhalation en récipient unidose - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec de anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AL08. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation et 21 doses (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 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorate). Chaque récipient unidose contient 100 microgrammes de furoate de fluticasone, 74,2 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 62,5 microgrammes d'umécidinium) et 25 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorate). **Excipient à effet notable** : 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 mcg/30 doses en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En cas d'oubli d'une prise, l'administration se fera le lendemain, à l'heure habituelle. **Populations spécifiques** Patients âgés Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de plus de 65 ans. Insuffisance rénale Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale. Insuffisance hépatique Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère. **Trelegy Ellipta** doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée à sévère (voir rubrique « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). **Population pédiatrique** Il n'y a pas d'utilisation justifiée de Trelegy Ellipta dans la population pédiatrique (enfants âgés de moins de 18 ans) pour l'indication BPCO. **Mode d'administration** Voir inhalée exclusivement. Instructions pour l'utilisation du dispositif : Les instructions pour l'utilisation de l'inhalateur Ellipta 30 doses (traitement pour 30 jours) décrites ci-dessous s'appliquent également à l'inhalateur Ellipta 14 doses (traitement pour 14 jours). a) Préparation de la dose à inhaler Le couvercle ne devra être ouvert que lorsque le patient est prêt à inhaler une dose. Ne pas secouer l'inhalateur. Faire glisser le couvercle vers le bas jusqu'à entendre un « clic ». Le médicament est alors prêt à être inhalé. Le compteur de doses doit afficher 1 dose en moins pour confirmer qu'une dose est prête à être délivrée. Si le décompte des 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 expirer avant que possible, sans expirer dans l'inhalateur. Serrer fermement les lèvres autour de l'embout buccal. Veiller à ne pas bloquer la grille d'orientation 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 le couvercle. c) Fermer l'inhalateur et se rincer la bouche Faire glisser le couvercle 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 immédiatement après l'administration, et pouvant à l'extrême engager le pronostic vital du patient. En cas de bronchospasme paradoxal, le traitement par Trelegy Ellipta doit être immédiatement interrompu. L'état du patient doit être évalué et un traitement alternatif doit être envisagé si besoin. **Effets cardiovasculaires** Des effets cardiovasculaires, tels que des arythmies cardiaques (par exemple, fibrillation auriculaire et tachycardie), peuvent être observés suite à l'administration d'anticholinergiques des récepteurs muscariniques tels que l'umécidinium ou de médicaments sympathomimétiques tel 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'éventuels effets indésirables systémiques liés à la corticothérapie devra être surveillée. **Effets systémiques liés à la corticothérapie** Des effets systémiques peuvent survenir avec toute corticothérapie inhalée, en particulier lors de traitements à fortes doses 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 chorioretinopathie séreuse centrale, décrits avec l'administration de corticostéroïdes par voie systémique ou locale. **Pathologies associées** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des antécédents de convulsion ou une thyroïdite, ou chez ceux développant des réponses inhabituelles aux agonistes bêta-adrénériques. Trelegy Ellipta doit être administré avec prudence chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Activité anticholinergique** Trelegy Ellipta doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une tuberculose pulmonaire ou une infection chronique ou non traitée. **Association** Une augmentation de la fréquence de la dose 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 fonction 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 la 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. **Hypertension** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénériques peuvent entraîner une hypertension artérielle 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 cliniquement significatif de type hypokaliémie 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 hypokaliémie. **Hypoglycémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénériques peuvent entraîner une hypoglycémie transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet cliniquement significatif sur la glycémie à la dose thérapeutique préconisée. Des cas d'augmentation de la glycémie ont été rapportés chez les patients diabétiques traités par 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 du lactose. Les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose (déficit total en lactase ou syndrome de maldigestion 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 911 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 mcg/30 doses une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 230 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 mcg/30 doses une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTU18853, FULFA). La seconde étude comprenait 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 mcg/30 doses et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol (92/22 mcg/30 doses) plus umécidinium (65 microgrammes) une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4 151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 mcg/30 doses une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTU18855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables diffèrent 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 infections** : 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 précautions d'emploi ») ; Indéterminée ; **Troubles cardiaques** : Tachycardie supraventriculaire, Tachycardie, Fibrillation auriculaire ; Peu fréquent ; **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : Toux, Douleur oropharyngée ; Fréquent, Dysphonie ; 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 % avaient eu une exacerbation modérée/sévère dans l'année précédente l'inclusion dans l'étude (étude CTU18853), 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 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie d'origine fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegy Ellipta. Dans le sous-groupe de 450 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux 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 CTU18855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (302 patients) pour Trelegy Ellipta (n = 4 151), 7 % (282 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (87 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 (0,3 % cas pour 1000 patient-année) recevant Trelegy Ellipta, chez 5 patients sur 4 134 (0,1 % cas pour 1000 patient-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol, et chez 5 patients sur 2 070 (0,2 % cas pour 1000 patient-année) recevant l'association umécidinium/vilanterol. **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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 €



gsk
TRELEGY ELLIPTA
92/55/22 mcg • µg
poudre pour inhalation/inhalatopedoper
Pulver zur Inhalation
fluticasone furoate/umécidinium vilanterol • Fluticasonfuroat Umecidinium Vilanterol
30 doses doses Dosen
0141607

EN B

Votre choix d'aujourd'hui aura un grand impact pour eux demain^{1-3,*,**,#}

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 FULFA 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

INNOVIVA gsk

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, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles, Belgique. Site internet: www.afmps.be - e-mail: adverse.drug.reactions@afmps.be - Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Maréchal, 54115 VANDŒUVRE LES NANCY CÉDEX (Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, e-mail: arcp@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2478 5615, e-mail: pharmacovigilance@ml.lu, Link pour le formulaire : <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html> TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ GSKSmithKline Trading Services Limited, 12 Riverwalk, Clivey Business Campus, Dublin 24, Irlande. DÉclaration DU TEXTE LU/2010 (V04) MODE DE DELIVRANCE SUR prescription médicale. Abréviations : BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; BIM, bénéficiaire d'intervention majeure ; 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 SmpC 2. Lison DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:439-446 ; 3. Lison DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680. PM-LU-FVU-ADVT-210001 - Janvier 2021 - E.R. GSKSmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Waregem - Belgique

La seule trithérapie fixe en formulation extrafine¹

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



dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol / glycopyrronium

* 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

Disponible aussi en tri-pack.

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbrow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (beclométasone 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 (beclométasone 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 : Trimbrow 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 THÉRAPEUTIQUES :** 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 Trimbrow 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 Trimbrow. Asthme: Le choix du dosage pour l'initiation du traitement (Trimbrow 87/5/9 microgrammes ou 172/5/9 microgrammes), sera déterminé en fonction de la sévérité de l'asthme, du traitement précédent notamment de la corticothérapie inhalée, ainsi que du niveau de contrôle des symptômes de l'asthme au moment de l'initiation du traitement et du risque d'exacerbation. Réduction progressive de la dose: L'état clinique du patient sera réévalué régulièrement par le médecin afin de vérifier que les doses de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium restent optimales. La dose ne sera modifiée que sur avis médical. La dose minimale efficace maintenant un contrôle satisfaisant des symptômes de l'asthme doit toujours être recherchée. Populations particulières: Personnes âgées: Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). Insuffisance rénale: Insuffisance rénale légère à modérée: il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Insuffisance hépatique: En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP). Population pédiatrique: BPCO: Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbrow 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 Trimbrow 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 Trimbrow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte (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 INDÉSIRABLES :** Résumé du profil de sécurité: Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients atteints de BPCO ou d'asthme sont, respectivement: la dysphonie (0,3 % et 1,5 %) et la candidose buccale (0,8 % et 0,3 %), qui sont des risques connus avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 % et 0,2 %), déjà décrites avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 % et 0,5 %), effet connu des anticholinergiques. Chez les patients asthmatiques, les effets indésirables ont tendance à survenir sur les 3 premiers mois qui suivent l'initiation du traitement et deviennent moins fréquents au cours de l'utilisation à plus long terme (après 6 mois de traitement). **Tableau des effets indésirables :** Les effets indésirables de l'association dipropionate de béclométhasone/formotérol/glycopyrronium survenus au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation ainsi que les effets indésirables observés avec chacun des composants commercialisés sont indiqués ci-dessous, par classes de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent (≥ 1/10); fréquent (≥ 1/100, < 1/10); peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100); rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000); très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent: Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Rare: Grippe; mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose esophagienne, (oro) pharyngite fongique, sinusite, rhinite, gastroentérite, candidose vulvovaginale. Rare: Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent: 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, hyposthésie¹. 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, tachyarythmie¹, palpitations. Rare: Angor (stable¹ et instable), extrasystoles (ventriculaires¹ et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperhémie¹, bouffée vaso-motrice¹, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: 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 sèche. Très rare: Dyspnée¹. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée¹, bouche sèche, dysphagie¹, nausées¹, dyspepsie¹, sensation de brûlure des lèvres¹, caries dentaires¹, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash¹, urticaire¹, prurit¹, hyperhidrose¹. Rare: Angioœdème¹. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses¹, douleur musculosquelettique 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. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbrow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au: **Dipropionate de béclométhasone :** Pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. **Formotérol :** Hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, 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 suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - Boîte Postale 97. B-1000 Bruxelles - Madou. Site internet: www.notifierun-effetindesirable.be. E-mail: adr@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592. E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire: http://www.guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **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>.