

# Semper

## LUXEMBOURG

**Allergies respiratoires:**  
intérêt d'un bilan précoce

**Transferts à l'étranger:**  
appel de la **Patiente**  
Vertriebung

**ECO 2021**

**28<sup>TH</sup> European congress  
on obesity**

**Favoriser les coopérations  
de recherche public-privé  
dans le domaine de la santé**

**Regulatory**  
Evaluation de la qualité,  
la sécurité et l'efficacité  
des médicaments  
(3<sup>e</sup> partie)

**Prothèse totale  
de cheville Quantum™:**  
une première

### INTERVIEW



**COVID-19 et médecine  
générale: deux jeunes  
médecins témoignent**

### LuxMicroBiobank:

plus de 15.000 échantillons  
positifs au SARS-CoV-2

### RECHERCHE

Dernière ligne droite pour  
«CON-VINCE»: le suivi annuel un an  
après le lancement de l'étude

### HISTOIRE

Les euphémismes en médecine

**XELJANZ**  
[tofacitinib citrate]

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

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : XELJANZ 11 mg, comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé à libération prolongée contient du citrate de tofacitinib, équivalent à 11 mg de tofacitinib. **Exciipient à effet notoire** : Chaque comprimé à libération prolongée contient 152,23 mg de sorbitol. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés à libération prolongée. **Comprimé rose, ovale**, mesurant environ 10,8 mm x 5,5 mm x 4,4 mm (longueur par largeur par épaisseur) comportant un trou percé à une extrémité de la bande du comprimé et portant l'inscription « JK1 11 » sur une face du comprimé. **INFORMATIONS CLINIQUES - Indications thérapeutiques** : Tofacitinib en association avec du méthotrexate (MTX) est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde (PR) active, modérée à sévère chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatisaux (DMARDs : *Disease Modifying Antirheumatic Drugs*). Tofacitinib peut être administré en monothérapie en cas d'intolérance au MTX ou lorsque le traitement avec le MTX est inadéquat. **Posologie et mode d'administration** : Le traitement doit être initié et surveillé par un médecin spécialiste ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** : La dose recommandée est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg administré une fois par jour, à ne pas dépasser. **Réai entre tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée et tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés** : Les patients traités avec tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour peuvent passer au tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour, le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés. Les patients traités avec tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour peuvent passer au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour, le jour suivant l'administration de la dernière dose de tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée. Tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée une fois par jour a démontré une équivalence pharmacocinétique (AUC et C<sub>max</sub>) au tofacitinib 5 mg, comprimés pelliculés deux fois par jour. **Ajustement posologique** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lors d'une utilisation en association avec le MTX. **Interruption et arrêt du traitement** : Le traitement avec tofacitinib doit être interrompu si un patient développe une infection grave jusqu'à ce que cette dernière soit contrôlée. L'interruption du traitement peut être nécessaire afin de contrôler les anomalies biologiques dose-dépendantes, incluant la lymphopénie, la neutropénie et l'anémie. Comme décrit dans les Tableaux 1, 2 et 3 ci-dessous, les recommandations d'interruption temporaire ou d'arrêt définitif du traitement sont déterminées selon la sévérité des anomalies biologiques. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des lymphocytes (NAL) inférieure à 750 cellules/mm<sup>3</sup>. **Tableau 1 : Valeur numération absolue des lymphocytes (NAL)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm<sup>3</sup>) ; Recommandation. NAL supérieure ou égale à 750 : Le traitement doit être maintenu. NAL 500-750 : Pour une réduction persistante dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu jusqu'à ce que la NAL soit supérieure à 750 ; Lorsque la NAL est supérieure à 750, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAL inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant une numération absolue des neutrophiles (NAN) inférieure à 1 000 cellules/mm<sup>3</sup>. **Tableau 2 : Valeur numération absolue des neutrophiles (NAN)**. Données mentionnées : Valeur biologique (cellules/mm<sup>3</sup>) ; Recommandation. NAN supérieure à 1 000 : Le traitement doit être maintenu. NAN 500 – 1 000 : Pour les réductions persistantes dans cette fourchette (2 valeurs séquentielles dans cette fourchette au cours des tests de routine), le traitement par tofacitinib 11 mg, comprimés à libération prolongée doit être interrompu jusqu'à ce que la NAN soit supérieure à 1 000 ; Lorsque la NAN est supérieure à 1 000, reprendre le traitement cliniquement approprié. NAN inférieure à 500 : Si cette valeur est confirmée par un nouveau test dans les 7 jours qui suivent, le traitement doit être arrêté. Il est recommandé de ne pas initier le traitement chez les patients présentant un taux d'hémoglobine inférieur à 9 g/dl. **Tableau 3 : Valeur taux d'hémoglobine**. Données mentionnées : Valeur biologique (g/dl) ; Recommandation. Diminution inférieure ou égale à 2 g/dl et/ou taux supérieur ou égal à 9,0 g/dl : Le traitement doit être maintenu. Diminution supérieure à 2 g/dl ou taux inférieur à 8,0 g/dl (confirmé par un nouveau test) : Le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que les valeurs de l'hémoglobine se soient normalisées. **Interactions médicamenteuses** : La dose quotidienne totale de tofacitinib doit être réduite de moitié chez les patients recevant des inhibiteurs puissants du cytochrome (CYP) P450 3A4 (par ex., le kétoconazole) et chez les patients recevant un ou plusieurs médicaments concomitants entraînant une inhibition modérée du CYP3A4 ainsi qu'une inhibition puissante du CYP2C19 (par ex., le fluoxazone). La dose de tofacitinib doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour chez les patients recevant un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. **Populations particulières - Personnes âgées** : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus. Les données disponibles chez les patients âgés de 75 ans et plus sont limitées. **Insuffisance hépatique** : **Tableau 4 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique**. Données mentionnées : Catégorie d'insuffisance hépatique, Classification ; Ajustement posologique en cas d'insuffisance hépatique pour des comprimés de dosage différent. Légère, Classe A de Child-Pugh : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, Classe B de Child-Pugh : La dose doit être réduite à des comprimés pelliculés de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction hépatique normale est d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Sévère, Classe C de Child-Pugh : Tofacitinib ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. **Insuffisance rénale** : **Tableau 5 : Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale**. Données mentionnées : Catégorie d'insuffisance rénale, Clairance de la créatinine ; Ajustement posologique en cas d'insuffisance rénale pour des comprimés de dosage différent. Légère, 50-80 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Modérée, 30-49 ml/min : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sévère (y compris patients hémodialysés), < 30 ml/min : La dose doit être réduite à un comprimé pelliculé de 5 mg une fois par jour quand la dose indiquée en présence d'une fonction rénale normale est de d'un comprimé à libération prolongée de 11 mg une fois par jour. Les patients présentant une insuffisance rénale sévère doivent rester sous une dose réduite même après une hémodialyse. **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité du tofacitinib chez les enfants âgés de 0 à moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Tofacitinib est administré par voie orale, avec ou sans nourriture. Les comprimés à libération prolongée de 11 mg de tofacitinib doivent être pris entiers afin de s'assurer que toute la dose est administrée correctement. Ils ne doivent être ni écrasés ni fractionnés, ni mâchés. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Tuberculose (TB) active, infections graves telles qu'une septicémie ou des infections opportunistes. Insuffisance hépatique sévère. Grossesse et allaitement. **Effets indésirables** : Résumés du profil de tolérance : **Polyarthrite rhumatoïde** : Les effets indésirables graves les plus fréquents étaient des infections graves. Les infections graves les plus fréquemment rapportées au cours du traitement avec tofacitinib étaient les suivantes : pneumonie, cellulite, zona, infections des voies urinaires, diverticulite et appendicite. Les infections opportunistes suivantes ont été rapportées chez des patients traités avec tofacitinib : TB et autres infections mycobactériennes, cryptococcose, histoplasmosis, candidose oesophagienne, zona multilatérale, cytomegalovirus, infections au virus BK et listériose. Chez certains patients, l'infection se présentait sous forme disséminée plutôt que localisée. D'autres infections graves qui n'ont pas été rapportées au cours des études cliniques pourraient également survenir (par ex., coccidioidomycose). Au cours des essais cliniques contrôlés, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des 3 premiers mois étaient les suivants : céphalées, infections des voies respiratoires supérieures, rhinopharyngite, diarrhée, nausées et hypertension (voir Tableau 6, Effets indésirables (EIs) basés sur toutes les études quelle que soit leur durée). Dans les essais en double aveugle contrôlés contre placebo ou MTX, la proportion de patients arrêtant le traitement en raison d'un événement indésirable lors des 3 premiers mois était de 3,8 % pour les patients sous tofacitinib. Les infections les plus fréquentes, entraînant une interruption du traitement, étaient le zona et la pneumonie. **Rhumatisme psoriasique** : Globalement, le profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR actif traités avec tofacitinib était conforme au profil de tolérance observé chez les patients atteints de PR traités avec tofacitinib. **Rectocolite hémorragique** : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les patients recevant tofacitinib 10 mg deux fois par jour au cours des études d'induction étaient des céphalées, des rhinopharyngites, des nausées et des arthralgies. Au cours des études d'induction et d'entretien, dans les groupes de traitement tofacitinib et placebo, les catégories les plus fréquentes d'effets indésirables graves étaient les affections gastro-intestinales et les infections, et l'effet indésirable grave le plus fréquent était l'aggravation de la RCH. Globalement, le profil de sécurité observé chez les patients atteints de RCH traités avec tofacitinib était cohérent avec le profil de sécurité de tofacitinib dans l'indication de PR. **Liste tabulée des effets indésirables** : Les effets indésirables listés dans le tableau ci-dessous proviennent des études cliniques menées chez des patients atteints de PR, de PR et de RCH et ont été présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et catégories de fréquence, définies selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), ou indéterminée (impossible à estimer sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. **Tableau 6 : Effets indésirables** : Infections et infestations : Fréquent : Pneumonie, Grippe, Zona, Infection des voies urinaires, Sinusite, Bronchite, Rhinopharyngite, Pharyngite ; Peu fréquent : Tuberculose, Diverticulite, Pyléophlébite, Cellulite, Herpès simplex, Gastro-entérite virale, Infection virale ; Rare : Septicémie, Sepsis urinaire, TB disséminée, Fasciite nécrotique, Bactériémie, Bactériémie à staphylocoque, Pneumonie à *Pneumocystis jirovecii*, Pneumonie à pneumocoque, Pneumonie bactérienne, Encéphalite, Infection mycobactérienne atypique, Infection à cytomegalovirus, Arthrite bactérienne ; Très rare : Tuberculose du système nerveux central, Mningéite à cryptocoque, Infection à complexe *Mycobacterium avium*. Tumeurs bénignes, malignes et non précises (incl. kystes et polypes) : Peu fréquent : Cancer cutané non mélanomateux. Affections hématologiques et du système lymphatique : Fréquent : Anémie ; Peu fréquent : Leucopénie, Lymphopénie, Neutropénie. Affections du système immunitaire : Indéterminée : Hypersensibilité médicamenteuse\*, Angioedème\*, Urticaire\*. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Peu fréquent : Dyslipidémie, Hyperlipidémie, Déshydratation. Affections psychiatriques : Peu fréquent : Insomnie. Affections du système nerveux : Fréquent : Céphalées ; Peu fréquent : Parosésies. Affections vasculaires : Fréquent : Hypertension ; Peu fréquent : Maladie thromboembolique veineuse\*\*, Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Fréquent : Toux ; Peu fréquent : Dyspnée, Congestion des sinus. Affections gastro-intestinales : Fréquent : Douleurs abdominales, Vomissements, Diarrhée, Nausées, Gastrite, Dyspepsie. Affections hépatobiliaires : Peu fréquent : Stéatose hépatique, Enzymes hépatiques augmentées, Transaminasées augmentées, Exploration fonctionnelle hépatique anormale, Gamma-globuline transférase augmentée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Fréquent : Eruption cutanée ; Peu fréquent : Erythème, Prurit. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : Arthralgie ; Peu fréquent : Douleur musculo-squelettique, Tumeur articulaire, Tendinite. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent : Fièvre, Œdème périphérique, Fatigue. Infections : Fréquent : Créatine phosphokinase sanguine augmentée ; Peu fréquent : Créatine sanguine augmentée, Cholestérol sanguin augmenté, Lipoprotéines de faible densité (LDL) augmentées, Poids de poids. Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Peu fréquent : Entorse d'un ligament, Claquage de muscle. \*Données issues des notifications spontanées. \*\* La maladie thromboembolique veineuse comprend l'embolie pulmonaire (PE) et la thrombose veineuse profonde (VTP). Description de certains effets indésirables : **Maladie thromboembolique veineuse** : **Polyarthrite rhumatoïde** : Au cours d'une vaste étude randomisée post-autorisation évaluant la sécurité chez des patients atteints de polyarthrite rhumatoïde âgés de 50 ans et plus et présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (CV), une incidence accrue et dose-dépendante de MTEV a été observée chez les patients traités par tofacitinib, comparativement aux inhibiteurs du TNF. La majorité de ces événements ont été graves et certains ont entraîné le décès. Les taux d'incidence (CI à 95 %) des EP pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour, le tofacitinib 5 mg deux fois par jour et les inhibiteurs du TNF étaient respectivement de 0,54 (0,32 – 0,87), de 0,27 (0,12 – 0,52) et de 0,09 (0,02 – 0,26) événements pour 100 patient-années. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le hazard ratio (HR) pour l'EP a été respectivement de 5,96 (1,75 – 20,33) et de 2,99 (0,81 – 11,06) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de patients présentant des facteurs de risque de MTEV dans l'étude susmentionnée, le risque d'EP était encore plus élevé. Comparativement aux inhibiteurs du TNF, le HR pour l'EP a été de 9,14 (2,11 – 39,56) pour le tofacitinib 10 mg deux fois par jour et de 3,92 (0,83 – 18,48) pour le tofacitinib 5 mg deux fois par jour. **Rectocolite hémorragique (RCH)** : Au cours de l'essai d'extension en cours portant sur la RCH, des cas d'EP et de TVP ont été observés chez des patients utilisant le 10 mg de tofacitinib deux fois par jour et présentant un ou plusieurs facteurs de risque de MTEV sous-jacents. **Infections** : **Polyarthrite rhumatoïde** : Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes recevant tofacitinib en monothérapie 5 mg deux fois par jour (616 patients au total) et 10 mg deux fois par jour (642 patients au total) étaient de 16,2 % (100 patients) et 17,9 % (115 patients), respectivement, contre 18,9 % (23 patients) dans le groupe placebo (122 patients au total). Au cours des études cliniques contrôlées de phase 3 menées chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD, les taux d'infections sur 0 – 3 mois dans les groupes tofacitinib 5 mg deux fois par jour DMARD (973 patients au total) et tofacitinib 10 mg deux fois par jour plus DMARD (969 patients au total) étaient de 21,3 % (207 patients) et 21,8 % (211 patients), respectivement, contre 18,4 % (103 patients) dans le groupe placebo plus DMARD (559 patients au total). Les infections les plus fréquemment rapportées étaient les infections des voies respiratoires supérieures et les rhinopharyngites (3,7 % et 3,2 %, respectivement). Le taux d'incidence globale des infections sous tofacitinib dans la population d'étude de tolérance à long terme sur l'ensemble de la population exposée (au total 4 867 patients) était de 46,1 patients avec des événements pour 100 patient-années (43,8 et 47,2 patients avec des événements pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement). Pour les patients en monothérapie (1 750 patients au total), les taux étaient de 48,9 et 41,9 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Pour les patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARD (3 117 patients au total), les taux étaient de 41,0 et 50,3 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. **Rectocolite hémorragique** : Au cours des études d'induction randomisées de phase 2/3, de 8 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 21,1 % (196 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour contre 15,2 % (43 patients) dans le groupe placebo. Dans l'étude d'entretien randomisée de phase 3, de 52 semaines, les taux de patients présentant des infections étaient de 35,9 % (71 patients) dans le groupe tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 38,8 % (78 patients) dans le groupe tofacitinib 10 mg deux fois par jour. Dans une analyse de sous-groupe de la population exposée, les taux globaux d'infections graves étaient de 2,4 et 3,0 patients avec des événements pour 100 patient-années pour les groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Les infections graves les plus fréquentes comprenaient la pneumonie, le zona, l'infection des voies urinaires, la cellulite, la gastro-entérite et la diverticulite. Des cas d'infections opportunistes ont été rapportés. **Rectocolite hémorragique** : Les taux d'incidence et les types d'infections graves au cours des études cliniques de la RCH ont été généralement similaires à ceux qui avaient été rapportés au cours des études cliniques de la PR pour les groupes de traitement avec tofacitinib en monothérapie. **Infections graves chez les personnes âgées** : Sur les 4 271 patients inclus dans les études I à VI sur la PR, un total de 608 patients atteints de PR étaient âgés de 65 ans et plus, dont 85 patients âgés de 75 ans et plus. La fréquence des infections graves parmi les patients âgés de 65 ans et plus traités avec tofacitinib était supérieure à celle observée chez les patients âgés de moins de 65 ans (4,8 pour 100 patient-années versus 2,4 pour 100 patient-années, respectivement). Compte tenu de l'incidence plus élevée d'infections chez la population âgée en général, des précautions doivent être prises lors du traitement des personnes âgées. **Réaction virale** : Les patients traités avec tofacitinib joints ou co-réens, les patients atteints de PR de longue date ayant précédemment reçu au moins deux DMARDs biologiques, les patients présentant une NAL inférieure à 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> ou les patients traités par 10 mg deux fois par jour pourraient présenter un risque accru de zona. **Analyses biologiques** : **Lymphocytes** : Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 0,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm<sup>3</sup> chez 1,9 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, des baisses confirmées de la NAL en dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 1,3 % des patients et des baisses de la NAL entre 500 et 750 cellules/mm<sup>3</sup> chez 8,4 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Des taux confirmés de NAL inférieurs à 750 cellules/mm<sup>3</sup> ont été associés à une incidence accrue d'infections graves. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAL observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Neutrophiles** : Dans les études cliniques sur la PR contrôlées, des baisses confirmées de la NAN en dessous de 1 000 cellules/mm<sup>3</sup> ont été rapportées chez 0,08 % des patients pour toutes les doses confondues de tofacitinib 5 mg deux fois par jour et 10 mg deux fois par jour. Aucune baisse confirmée de la NAN en dessous de 500 cellules/mm<sup>3</sup> n'a été observée parmi les groupes de traitement. Aucune relation claire n'a été établie entre la neutropénie et l'apparition d'infections graves. Dans la population d'étude de tolérance à long terme sur la PR, le profil et l'incidence de baisses confirmées de la NAN sont restés cohérents avec ceux observés dans les études cliniques de la PR. Dans les études cliniques de la RCH, les modifications de la NAN observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Tests des enzymes hépatiques** : Des hausses confirmées des enzymes hépatiques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (3 x LSN) ont été observées de façon peu fréquente chez les patients atteints de PR. Chez ces patients présentant une élévation des enzymes hépatiques, une modification du traitement, comme une diminution de la dose du DMARD concomitant, l'interruption de l'administration de tofacitinib ou la diminution de la dose de tofacitinib, a entraîné une baisse ou une normalisation des enzymes hépatiques. Au cours de la période contrôlée de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 3 mois), (Étude I), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients prenant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,65 %, 0,41 % et 0 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de l'étude en monothérapie de phase 3 sur la PR (0 – 24 mois), (Étude VI), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 7,1 %, 3,0 % et 3,0 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Dans cette étude, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,3 %, 1,6 % et 1,5 % des patients recevant le MTX, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de la période contrôlée des études de phase 3 sur la PR chez des patients recevant un traitement de fond concomitant par DMARDs (0 – 3 mois), (Étude II–IV), des élévations de l'ALAT supérieures à 3 x LSN ont été observées chez 0,9 %, 1,24 % et 1,14 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours de ces études, des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 0,72 %, 0,5 % et 0,31 % des patients recevant le placebo, tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, en monothérapie, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,1 %, 1,4 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études d'extension à long terme sur la PR, avec un traitement de fond concomitant par DMARD, des élévations de l'ALAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez 3,8 %, 1,6 % des patients recevant tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour, respectivement. Des élévations de l'ASAT supérieures à 3x LSN ont été observées chez < 1,0 % des patients dans chacun des deux groupes tofacitinib 5 mg et 10 mg deux fois par jour. Au cours des études cliniques de la PR, les modifications des paramètres lipidiques (cholestérol total, LDL-cholestérol, HDL-cholestérol, triglycérides) ont d'abord été observées 1 à 5 semaines après l'initiation du traitement avec tofacitinib au cours des essais cliniques contrôlés en double aveugle portant sur la PR. Ces élévations ont été observées à un mois et sont restées stables par la suite. Les variations des paramètres lipidiques observées entre l'inclusion et la fin de l'étude (6 – 24 mois) au cours des études cliniques contrôlées portant sur la PR, sont présentées ci-dessous : Le LDL-cholestérol moyen a augmenté de 15 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 16 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 19 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. Le HDL-cholestérol moyen a augmenté de 17 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 18 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 12 mois, et a augmenté de 19 % dans le bras tofacitinib 5 mg deux fois par jour et de 20 % dans le bras tofacitinib 10 mg deux fois par jour à 24 mois. À l'arrêt du traitement avec tofacitinib, les taux de lipides sont revenus aux valeurs initiales. Les rapports LDL-cholestérol / HDL-cholestérol et les rapports apolipoprotéine B (ApoB)/ApoA1 moyens étaient globalement stables chez les patients traités avec tofacitinib. Dans un essai clinique contrôlé sur la PR, les élévations du LDL-cholestérol et de l'ApoB sont revenues aux niveaux préthérapeutiques en réponse à un traitement par statines. Dans les populations d'étude de tolérance à long terme sur la PR, les élévations des paramètres lipidiques sont restées cohérentes avec celles observées dans les essais cliniques contrôlés. Au cours des études cliniques de la RCH, les modifications des lipides observées avec le traitement avec tofacitinib ont été similaires à celles qui avaient été observées au cours des études cliniques de la PR. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence Fédérale des Médicaments et Des Produits de Santé - Division Vigilancia, Eurostaton II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (website: [www.afmips.be](http://www.afmips.be); e-mail: [adversedrugactions@afgg.afmips.be](mailto:adversedrugactions@afgg.afmips.be)). **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/17/1178/010, 011, 012, 013. **DÉLIVRANCE** : Sur prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 11/2020. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

**NOUVEAU**

**1X / JOUR  
EN PR\***



**À LIBÉRATION PROLONGÉE**



\* PR = polyarthrite rhumatoïde

210207 - February 2021



**ONCE-DAILY**  
**XELJANZ<sup>®</sup> XR**   
[tofacitinib citrate]  
extended release • 11 mg tablets

▼ 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)
<b>FlexTouch®</b> 10 x 3 ml	€ 77,69	€ 0
<b>Penfill®</b> 5 x 3 ml	€ 39,06	€ 0
<b>Vial</b> 1 x 10 ml	€ 25,21	€ 0
<b>PumpCart®</b> 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®<sup>1,2</sup>



\* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).<sup>1</sup>

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.

## Le pire est-il encore à venir?



Si quelques Nostradamus de l'économie nous prédisent une réédition des Trente Glorieuses pour les années à venir, la réalité du jour, un an après ce que l'on appelle le «premier déconfinement» semble plutôt être une expectative inquiète, teintée de burn-outs et d'épuisements professionnels et - peut-être plus encore - personnels.

Entre juin 2020 et juin 2021, la population n'aura connu que quelques semaines de vie sociale plus ou moins normale. Hors la respiration estivale en 2020, la population, dans toutes ses tranches d'âge, est restée sous cloche. Et les conséquences s'en font de plus en plus durement sentir. Dans le monde de l'éducation, les enseignants s'inquiètent face à des jeunes sans repères. Les spectacles, le sport, la culture, les loisirs sont en état de mort clinique. Même au sein des hôpitaux, des familles manifestent leur incompréhension, voire leur agressivité, face aux restrictions des visites. C'est dans ce contexte que les professionnels de la santé mentale mettent en garde contre une «troisième vague psy». Une vague en forme d'inondation durable, aux probables lourdes conséquences.

Paradoxalement, ce phénomène épargne quelque peu les «métiers essentiels» dont font partie les professions médicales, mais il frappe telle une deuxième pandémie tous ceux qui accumulent une dette de relationnel, entre le télétravail et les visioconférences en semi-présence. On découvre soudainement que tout le monde n'est pas apte à voir s'effondrer les limites entre activité professionnelle et vie privée, et dans certaines entreprises un travailleur sur cinq a déjà jeté le gant ou est près de le faire. Et très souvent, ce travailleur - ou cette travailleuse - est un parent, pour qui la vie au travail est une soupape indispensable.

### Tirer le bilan d'une gigantesque expérimentation

Face à ces constats, des voix s'élèvent, toujours plus pressantes, pour tirer le bilan de la gestion de la crise sanitaire. Ainsi, dans le but - louable - d'éviter la saturation des hôpitaux, le monde entier s'est engouffré dans une escalade de fermetures, d'anesthésies de pans entiers de l'économie. Souvent sans aucune certitude que cela fonctionne. Et force est de constater que les données de mortalité semblent bien peu influencées par les nuances d'application.

...

...

Souvent aussi dans l'illusion de consignes respectées. Ce qui a permis, avec le recul, de s'étonner du fait que les rassemblements publics «sauvages» n'ont pas engendré les clusters que l'on redoutait. Il faut donc oser le dire.

On ne pourra pas non plus passer durablement sous silence la dérive autoritaire observée dans de nombreux pays. Les atteintes aux libertés individuelles et collectives instaurées par les Etats ne sont en aucun cas acceptables lorsqu'elles sont disproportionnées, et elles le furent trop souvent. Souvenons-nous en, et interrogeons-nous surtout sur la facilité déconcertante avec laquelle l'on a pu - simple exemple - faire accepter à des gens sains de corps et d'esprit le port obligatoire d'un masque dans des rues désertes ou en pleine nature.

## Envisager le monde d'après

De tout cela, il faudra discuter, mais ce sera une tâche ardue, car s'il est bien une certitude, c'est que le SARS-CoV2 a remplacé la religion et la politique au panthéon des sujets inaccessibles à des débats sereins. Tant au sein des familles qu'entre professionnels, et pas seulement sur les plateaux de télévision. Pourtant, nous ne pourrions échapper à nous pencher sur notre passé récent, si nous voulons avoir une chance d'influencer - on peut rêver - notre avenir.

A défaut, nous sommes invités à entrevoir de quoi notre futur sera fait en consultant la page web dédiée au *Great Reset* du Forum Economique Mondial de Davos<sup>(1)</sup>. Où l'on découvre notamment une capsule vidéo d'anticipation datée du 24 août 2020 sur le «*CommonPass - Travelling The World In The Covid Era*». En d'autres termes, le pass sanitaire auquel nos dirigeants se refusaient encore il y a une année... pour l'appeler de leurs vœux aujourd'hui.

Dr Eric Mertens

(1) <https://www.weforum.org/great-reset>



**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](mailto:info@connexims.lu)



**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Pollival®, 0,5 mg/ml collyre en solution. -

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chlorhydrate d'Azélastine 0,05 % (0,50 mg/ml). Chaque goutte d'environ 30 µl contient 0,015 mg de chlorhydrate d'Azélastine. Liste des excipients : Édétate disodique - Hypromellose - Sorbitol - Hydroxyde de sodium (pour correction du pH) - Eau pour injections. - **FORME**

**PHARMACEUTIQUE:** Collyre en solution. Solution limpide, incolore. - **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Traitement et prévention des symptômes des conjonctivites allergiques saisonnières chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans. Traitement et prévention des symptômes des conjonctivites allergiques non saisonnières (perannuelles) chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans. - **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : Conjonctivites allergiques saisonnières : La posologie habituelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans est d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour (matin et soir), qui peut être augmentée à 4 fois par jour si nécessaire. Si un contact avec un allergène anticipatif est prévu, Pollival® devrait être instillé de manière prophylactique, avant l'exposition. Conjonctivites allergiques non saisonnières (perannuelles) : La posologie habituelle chez l'adulte et l'enfant de plus de 12 ans est d'une goutte dans chaque œil, deux fois par jour (matin et soir), qui peut être augmentée à 4 fois par jour si nécessaire. La sûreté et l'efficacité du produit ayant été démontrées lors des tests cliniques sur une période de 6 semaines, la durée du traitement devrait être limitée à 6 semaines maximum. Le patient devrait avertir son médecin, si les symptômes s'aggravent ou si aucune amélioration n'est observée après 48 heures de traitement. Une utilisation de plus de 6 semaines demande un contrôle médical, même dans le cas de conjonctivites saisonnières. - **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - **EFFETS INDESIRABLES:** Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Troubles du système immunitaire : Très rares : réactions allergiques (apparition de rougeurs et de prurit). Troubles du système nerveux : Peu fréquents : goût amer. Troubles de la vue : Fréquents : irritation mineure et passagère de l'œil. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). - **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** URSAPHARM Benelux B. V. Steenovenweg 5, 5708 HN Helmond (Pays-Bas), Tél : +31 (0)492 472 473, Fax : +31(0)492 472 673, e-mail : [info@ursapharm.be](mailto:info@ursapharm.be). - **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE428452 **MODE DE DELIVRANCE:** Délivrance libre. - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 08/20.

Prix Public avant remboursement :

**Pollival 0,5mg/ml collyre 10ml : 12,62€**  
Remboursé à 80%

**Pollival 1mg/ml spray nasal 10ml : 10,29€**  
Remboursé à 80%

**Azelastin-COMOD®**  
devient ...



## Pollival® Antihistaminiques sans conservateurs ! Gouttes oculaires et spray nasal anti-allergiques



Nouveau nom,  
même formule !

Nouveau !



**Pollival® 0,5 mg/ml collyre en solution**



Traitement des symptômes des conjonctivites allergiques saisonnières et non saisonnières se conserve 12 semaines après ouverture

**Pollival® 1 mg/ml solution pour pulvérisation nasale**



Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière se conserve 6 mois après ouverture

**DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Pollival® 1 mg/ml solution pour pulvérisation nasale. - **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Solution contenant 1 mg/ml de chlorhydrate d'azélastine. La dose administrée par activation (0,14 ml) contient 0,14 mg de chlorhydrate d'azélastine. Liste des excipients : Édétate disodique - Hypromellose - Phosphate disodique - dodécahydraté - Acide citrique anhydre - Chlorure de sodium - Eau purifiée. - **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution pour pulvérisation nasale. Solution limpide, incolore. - **INDICATIONS THERAPEUTIQUES:** Traitement symptomatique de la rhinite allergique saisonnière. Pollival® solution pour pulvérisation nasale est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 6 ans. - **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie : Appliquer une pulvérisation de Pollival® solution pour pulvérisation nasale dans chaque narine deux fois par jour (matin et soir). Ceci correspond à un dosage journalier de 0,56 mg de chlorhydrate d'azélastine. Pollival® solution pour pulvérisation nasale peut être utilisé jusqu'à l'arrêt des symptômes, mais ne doit pas être utilisé sans interruption pendant plus de 6 mois. - **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active chlorhydrate d'azélastine ou à l'un des excipients. Ne pas utiliser Pollival® solution pour pulvérisation nasale chez les enfants de moins de 6 ans. - **EFFETS INDESIRABLES:** Les effets indésirables sont listés ci-dessous par classe de systèmes d'organes et par fréquence. Les fréquences sont définies 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Affections du système immunitaire : Très rare : réactions d'hypersensibilité. Affections du système nerveux : Fréquent : Dysgueusie (goût désagréable), pouvant être ressentie après l'administration (souvent due à une méthode d'application incorrecte, à savoir une inclinaison trop importante de la tête pendant l'administration) et pouvant entraîner des nausées dans de rares cas. Très rare : vertiges. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Peu fréquent : gêne nasale du tissu nasal enflammé (picotements, démangeaison), éternement, épistaxis. Affections gastro-intestinales : Rare : nausée. Troubles généraux : Très rare : fatigue (lassitude, épuisement), vertiges ou faiblesse. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Très rare : rash, prurit, urticaire. Déclaration des effets indésirables suspects La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou Site internet : [www.afmps.be](http://www.afmps.be), e-mail : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be). - **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** URSAPHARM Benelux B. V. Steenovenweg 5, 5708 HN Helmond (Pays-Bas), Tél : +31 (0)492 472 473, Fax : +31(0)492 472 673, e-mail : [info@ursapharm.be](mailto:info@ursapharm.be). - **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE472195 **MODE DE DELIVRANCE:** Délivrance libre. - **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/20.

**URSAPHARM**  
Benelux B. V.



# Sommaire

12

## FLASH

- Transferts à l'étranger: la Patiente Verriedung attire l'attention du corps médical
- Remboursement de Givlaari®
- LuxMicroBiobank atteint une étape importante: plus de 15.000 échantillons positifs au SARS-CoV-2 en seulement un an

16



## INTERVIEW

COVID-19 et médecine générale: deux jeunes médecins témoignent

20



## CHL

Allergies respiratoires: l'intérêt d'un bilan précoce pour prévenir les formes évolutives

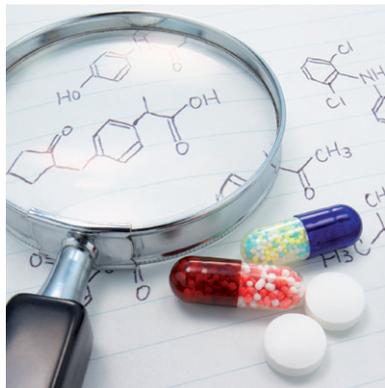
27



## INNOVATION

Favoriser les coopérations de recherche public-privé dans le domaine de la santé

28



## REGULATORY

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

3<sup>e</sup> partie

34



## RECHERCHE

Dernière ligne droite pour «CON-VINCE»: le suivi annuel un an après le lancement de l'étude



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

**mediQuality**  
from Medscape

Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://www.mediquality.lu)  
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;  
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

# Sommaire

36



## HRS

La première pose de prothèse totale de cheville Quantum™ a eu lieu à l'Hôpital Kirchberg

40



## CONGRESS ECO 2021

- COVID-19: l'obésité abdominale est un facteur prédictif clé de la sévérité de la radiographie du thorax
- La chirurgie bariatrique est associée à une réduction du risque de développer des cataractes
- Détresse émotionnelle des parents associée à une surcharge pondérale et à un gain de masse adipeuse chez l'enfant
- Le taux d'obésité infantile demeure extrêmement élevé dans certains pays européens
- Les personnes dont l'IMC est supérieur à la normale sont plus susceptibles d'être positives au SARS-CoV-2

46



## HISTOIRE DE LA MÉDECINE ..

Les euphémismes en médecine

48



## SORTIES

Le château de Bourscheid, l'expo *Enfin seules*, la promenade UNESCO, le Cocoon Village

49

## CONCOURS

50

## CARTOON

▼ 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 sommeil<sup>1</sup>, 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: Akathisie<sup>2</sup>, Parkinsonisme<sup>3</sup>. Fréquent: Sédation, Sensation vertigineuse, Dystonie<sup>4</sup>, Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux<sup>5</sup>. Peu fréquent: Léthargie, Dysstésie, Dyskinésie<sup>6</sup>, Dyskinésie tardive. Rare: Crises d'épilepsie/Convulsions, Amnésie, Aphasie. Fréquence indéterminée: Syndrome malin des neuroleptiques. **Affections oculaires**: Fréquent: Vision trouble. Peu fréquent: Irritation oculaire, Élévation de la pression intraoculaire, Troubles de l'accommodation, Baisse de l'acuité visuelle. Rare: Photophobie, Cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe**: Peu fréquent: Vertige. **Affections cardiaques**: Fréquent: Tachyarythmie. Peu fréquent: Troubles de la conduction cardiaque, Bradycardie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires**: Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales**: Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales**: Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastro-œsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires**: Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques**: Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires**: Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales**: Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. **Troubles du sommeil**: insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. <sup>2</sup>Akathisie: 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. <sup>3</sup>Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. <sup>4</sup>Autres 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. <sup>5</sup>Dyskinésie: 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.<sup>6</sup>:

- Une efficacité prouvée pour le traitement des symptômes positifs et négatifs.<sup>1-4</sup>
- Une amélioration cliniquement significative du fonctionnement comparé à la risperidone.<sup>5</sup>
- Un bon profil de sécurité<sup>6</sup>



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**



La case ICD 10 et les informations détaillées sont souvent manquantes, souligne la Patiente Vertriebung.

## Remboursement de Givlaari®

Givlaari® (givosiran, laboratoires Alnylam), approuvé par l'EMA le 2 mars 2020, et indiqué dans le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, est inscrit depuis le 1<sup>er</sup> avril sur la liste positive des médicaments remboursés.

Givlaari® a été approuvé par l'EMA le 2 mars 2020 avec comme indication le traitement de la porphyrie hépatique aiguë (PHA) chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus.

L'efficacité du givosiran a été évaluée dans le cadre d'une étude multinationale randomisée, en double aveugle et contrôlée contre

placebo (ENVISION).

Givlaari® est le premier traitement approuvé ayant permis d'améliorer ou prévenir les symptômes chroniques ressentis par de nombreux patients atteints de PHA et permettant également de réduire le risque de crises. ■

Source: EMA, CNS

changement de procédure afin de faciliter l'échange entre le contrôle médical et le corps médical.

Le deuxième problème qui se pose est le dépôt tardif des demandes de transfert à l'étranger. Sauf les urgences médicales, la Patiente Vertriebung rappelle qu'une demande de transfert à l'étranger doit être introduite au moins deux semaines à l'avance.

Y penser et y être attentif peut donc faire gagner un temps précieux tant aux patients qu'aux médecins, note en conclusion Georges Clees.

A noter que le formulaire «S2» en vigueur peut être téléchargé en français et en allemand sur le site de la CNS à la page suivante: <https://cns.public.lu/fr/formulaires/international/form-de-mande-s2.html>

**Steglatro®**  
(ertugliflozin)

**Segluromet®**  
(ertugliflozin and metformin HCl)

**Steglujan®**  
(ertugliflozin and sitagliptin)

LU-STE-00005 - Date of last revision : 04/2020

## LuxMicroBiobank atteint une étape importante: plus de 15.000 échantillons positifs au SARS-CoV-2 en seulement un an



*Un an après sa création, la LuxMicroBiobank a dépassé la barre des 15.000 échantillons positifs au SARS-CoV-2. Mi-mai 2021, cette biobanque, située au Laboratoire national de santé (LNS), contenait près de 17.000 échantillons positifs.*

La LuxMicroBiobank a été lancée en mai 2020, alors que la pandémie de COVID-19 a mis en évidence l'importance d'un partage rapide et étendu des pathogènes émergents pour une caractérisation efficace, la surveillance et le développement opportun d'interventions médicales, notamment diagnostiques et thérapeutiques, comme l'explique le Dr Tamir Abdelrahman, chef du département de microbiologie du LNS.

### Lancement et évolution rapides

«Depuis la première identification du SARS-CoV-2 au Luxembourg, il était prévu d'établir une biobanque microbienne dédiée pour assurer le stockage des échantillons cliniques en temps utile afin de faciliter la caractérisation rapide du virus soit par séquençage soit par culture virale. La

LuxMicroBiobank a ensuite été lancée en mai 2020 pour accueillir tous les échantillons positifs au SARS-CoV-2 et servir de ressource pour la validation de nouvelles méthodes de diagnostic au Luxembourg, en offrant un accès aux échantillons cliniques anonymes à tout partenaire en fonction des besoins de santé publique.»

Nicolas van Elsué, coordinateur de la LuxMicroBiobank, souligne l'évolution rapide de cette dernière: «Nous avons introduit un flux de travail automatisé pour maintenir la traçabilité des échantillons soumis, qui couvre le traitement de l'échantillon de la réception jusqu'au stockage ainsi que la base de données de soutien, avec une caractérisation complète de chaque échantillon. Actuellement, nous développons une capacité de stockage supplémentaire afin d'établir un centre international pour

les pathogènes émergents dans une installation de biobanque de pointe dédiée aux pathogènes microbiens.»

### Augmentation rapide du nombre d'échantillons

Le Dr Trung Nguyen Nguyen, responsable du service de virologie du département de microbiologie, ajoute: «En janvier 2021, le LNS a été nommé laboratoire national de référence pour les infections respiratoires aiguës. Le nombre d'échantillons positifs adressés au LNS a depuis lors augmenté de façon spectaculaire, les laboratoires partenaires ayant commencé à nous adresser tous les échantillons positifs pour séquençage. Cela nous a permis de comprendre les variantes en circulation et d'informer les autorités sanitaires de l'évolution de la pandémie. En outre, les échantillons stockés constitueront une ressource majeure pour la recherche et le développement dans ce domaine.» ■

Source: Communiqué du Laboratoire national de santé (LNS - [www.lns.lu](http://www.lns.lu))

Abonéiert lech  
a bleift informéiert.

Fir reegelméisseg aus éischer Hand  
iwwer d'Impfung an d'Pandemie  
informéiert ze ginn, abonéiert lech  
op d'online Newsletter vun der  
Gesondheetsdirektioun.

newsletter  
IMPfung

elo aschreiw  
op [covid19.lu](http://covid19.lu)



# ENCAISSEZ FACILEMENT VOS HONORAIRES À DISTANCE

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

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

[worldline.com](http://worldline.com)  
[six-payment-services.com](http://six-payment-services.com)

# COVID-19 et médecine générale: deux jeunes médecins témoignent

Mélanie Moyen

*Jeunes médecins en voie de spécialisation en médecine générale, Mélanie Moyen et Diane Hoffelt-Kolbet sont passionnées par leur métier. Et ce n'est pas la pandémie de COVID-19 qui leur fera changer de carrière professionnelle. La crise sanitaire a pourtant eu un impact considérable sur la médecine générale qui a dû, comme d'autres disciplines médicales, s'adapter en basculant vers la télémédecine en mars 2020.*

## Avez-vous vu une augmentation de votre charge de travail avec l'arrivée de la pandémie ?

Mélanie Moyen: «Avec l'arrivée de la pandémie, notre charge de travail n'a pas forcément augmenté. Il faut dire que notre emploi du temps est déjà bien chargé en temps normal en médecine générale. Nous avons donc l'habitude de travailler énormément. Par contre, je dois avouer que je suis nettement plus stressée. Il y a toujours cette inquiétude de savoir si tel ou tel patient n'a pas la COVID-19. Outre la peur pour notre propre santé s'ajoute également la peur de rentrer à la maison, avec le risque d'infecter sa propre famille (enfants, conjoint, parents grands-parents). Et puis, il y a également le stress général induit plus spécifiquement par notre spécialité médicale. On se pose toujours la question de savoir si notre patient a eu le bon diagnostic, s'il se porte mieux. Lors de mes soirées de garde, il m'arrive parfois d'appeler mes patients pour prendre des nouvelles de leur santé.»

## La pandémie a-t-elle impacté vos plans de carrière ?

Mélanie Moyen: «Il est certain que cette pandémie a renforcé le fait qu'il semble difficile à l'heure d'au-

Céline Buldgen - Photos: Michel Brumat

jourd'hui, en tant que médecin généraliste, de créer son propre cabinet privé seul. Si l'on doit fermer temporairement le cabinet parce que l'on est porteur du virus ou que l'on est un cas contact, les patients se retrouvent sans aucun suivi médical pendant au moins une semaine. Si l'on exerce la médecine générale dans un cabinet de groupe, les médecins associés peuvent prendre le relais en notre absence et suivre les dossiers de nos patients. De plus, il faut dire qu'en médecine générale, on ne peut connaître sur le bout des doigts toutes les pathologies médicales et chirurgicales qui existent, y compris les maladies rares. On le voit bien: certains médecins généralistes ont de meilleures connaissances en pédiatrie, d'autres en orthopédie ou en gynécologie, etc. Il est dès lors toujours intéressant de pouvoir discuter lors d'un staff avec ses collègues, toujours dans le but de proposer un diagnostic correct et la meilleure prise en charge possible à nos patients, que l'on soit en pleine pandémie ou non d'ailleurs...»

Diane Hoffelt-Kolbet: «Concernant mes propres perspectives professionnelles, je suis contente de ne pas avoir dû ouvrir un cabinet cette année et de l'ouvrir plutôt en 2022. Il faut dire que, paradoxalement, c'est aussi une période qui est financièrement difficile pour les médecins qui ont un statut de travailleurs indépendants. Nous avons eu énormément de travail lorsque nous avons été recrutés aux urgences ou dans les centres de soins avancés lors de la première vague, mais en même temps, les cabinets étaient presque vides parce que beaucoup de patients n'osaient plus venir ou parce que c'était une période durant laquelle il était préconisé de ne pas se rendre aux consultations. Il y a certainement un grand impact financier pour celles et ceux qui ont ouvert leur propre cabinet au début de la pandémie.»

## Comment la crise sanitaire a-t-elle modifié votre prise en charge des patients ?

Mélanie Moyen: «Depuis l'arrivée de la pandémie, nous devons toujours penser en priorité à la Covid, et faire

«Il est certain que cette pandémie a renforcé le fait qu'il semble difficile à l'heure d'aujourd'hui, en tant que médecin généraliste, de créer son propre cabinet privé seul.»

Mélanie Moyen

Diane Hoffelt-Kolbet



## La campagne de vaccination anti-COVID-19 semble-t-elle porter ses fruits ?

Mélanie Moyen: «Ces derniers temps nous avons reçu moins d'appels de patients susceptibles d'être infectés par la Covid. Nous sommes heureuses de pouvoir déjà constater les premiers effets positifs de la vaccination au niveau national. Il faut dire que nous espérons toutes et tous retrouver prochainement une vie «normale».»

## Pourriez-vous me raconter l'histoire d'un patient ou d'un événement professionnel qui vous a marqué depuis le début de cette pandémie ?

Diane Hoffelt-Kolbet: «Une de mes patientes pour laquelle j'ai fait une visite à domicile avait un test Covid négatif. Son état de santé me semblait préoccupant et suspect, je l'ai envoyée à l'hôpital où elle décédera de la Covid quelques jours plus tard après son admission. Cela m'avait marquée. Aussi

directement le lien dès qu'un patient présente des symptômes classiques de l'infection tels que de la fièvre ou de la toux. Mais il faut garder à l'esprit qu'il existe d'autres pathologies respiratoires (bronchite, grippe...), en particulier durant l'hiver, qui entraînent de tels symptômes. C'est pourquoi notre rôle est de continuer à sensibiliser les patients sur la nécessité de mettre à jour leur carnet de vaccination. À part ça, je pense que le changement le plus important dans notre prise en charge quotidienne des patients est sans conteste l'utilisation du système de téléconsultation.»

Diane Hoffelt-Kolbet: «La télémédecine s'avère être un outil efficace en cas de symptômes de la Covid pour protéger les autres patients dans la salle d'attente et nous-mêmes. Elle peut également s'appliquer dans le cadre d'autres indications, comme p.ex lors de consultations pour soucis psychologiques. Aussi, de nombreux patients demandent des téléconsultations pour des problèmes physiques, pour une douleur à l'épaule par exemple. Mais dans ces cas-là, l'examen clinique reste l'élément clé du diagnostic d'un médecin généraliste, et de la médecine en général. La télémédecine comporte donc des limites, mais je pense qu'elle a sa place dans notre prise en charge des patients et que l'on va la garder après la pandémie.» «Le masque est un des éléments

les plus importants dans le combat contre la pandémie. Mais le port du masque représente une contrainte dans notre profession puisqu'il ne nous permet pas de voir la réaction des patients, de même qu'ils ne peuvent pas voir notre visage. Le masque enlève donc un élément humain capital dans la relation soigné/soignant en médecine générale.», ajoute-t-elle.

**daflon<sup>®</sup> 500** MICRONISÉ  
Fraction flavonoïque purifiée micronisée

**180**  
**COMPRIMÉS**

 **SERVIER**



*«J'avais dû être mise en isolement, selon les règles en vigueur à l'époque.»*

Mélanie Moyen: «À peine rentrée de vacances au mois d'août 2020, j'ai commencé à développer de la fièvre. J'ai immédiatement appelé mon maître de stage pour le prévenir de mon absence, et je suis allée faire un test dont le résultat s'est avéré positif. À l'époque, les professionnels de la santé étaient écartés jusqu'à ce que le test soit négatif. Pendant 3 semaines consécutives, j'ai eu de la toux, une perte d'odorat, etc. Je suis restée toute seule chez moi en isolement parce que j'ai voulu que mon conjoint quitte la maison lorsque lui a été testé négatif. Sauf que mon test Covid est resté positif pendant un mois et demi. Vivre ce mois et demi dans la solitude fut pour moi une expérience très difficile. C'est dans ces moments-là que l'on se rend vraiment compte de ce que vivent au quotidien les personnes qui sont isolées sans proches, et ce même hors période Covid. Je n'avais qu'une hâte, c'était de sortir de l'appartement. C'est bien que maintenant cette phase soit finie. Mais il est vrai qu'à l'époque,

*on ne savait pas encore quand une personne était encore contagieuse ou si elle ne l'était plus car c'était «encore le début de la pandémie».*

### **Stress, burnout... les professionnels sont à bout de souffle.**

#### **Qu'attendent-ils selon vous ?**

#### **Une meilleure reconnaissance et valorisation de leur travail ?**

Diane Hoffelt-Kolbet: «Les problématiques liées au stress et à la surcharge de travail existaient déjà avant la pandémie. Certains professionnels de la santé remettent aujourd'hui en question leur métier pour des raisons qui ne sont pas directement liées à la pandémie. Le personnel soignant travaille déjà à un régime de 110% hors pandémie, quand une pandémie survient, cela devient encore plus difficile à gérer physiquement et émotionnellement. Les hôpitaux manquent de personnel infirmier et d'aides soignants, tout comme de certains médecins spécialistes. Il faudrait certainement augmenter les effectifs et permettre une revalorisation du diplôme infirmier. D'ailleurs une pétition avait été lancée

au Luxembourg pour que la formation difficile des étudiants infirmiers soient récompensée par un diplôme BAC + 3 (Bachelor). Et nous sommes ravis de voir que le Conseil de gouvernement vient d'adopter les grandes lignes de la réforme de l'exercice et des formations de certaines catégories de professions de santé. Par ailleurs, il est certain que les médecins en voie de spécialisation ont besoin de plus de reconnaissance et d'une meilleure valorisation de leur travail. Pour donner un exemple: quand j'ai commencé ma première année de spécialisation au Luxembourg, on gagnait 1500 euros net. Selon le STATEC, cette indemnité perçue nous mettait sous le seuil de pauvreté, ce qui était aberrant puisque nous étions tous des BAC + 6 ou 7. Grâce à Etienne Schneider, ministre de la Santé à l'époque, nous avons pu bénéficier d'une augmentation de cette indemnité. Il reste cependant un long chemin à parcourir... Et cette problématique ne concerne pas uniquement le Luxembourg. En Belgique, les médecins en voie de spécialisation sont actuellement en pleine révolte parce qu'ils ne veulent plus accepter le contrat abusif qui leur est imposé par les hôpitaux. Je pense que c'est dans l'air du temps, la nouvelle génération de médecins ne veut plus accepter cette période de spécialisation comme un calvaire immuable. L'Association Luxembourgeoise des Médecins en Voie de Spécialisation (ALMEVS) a donc été créée en décembre 2020 en vue de représenter et de défendre les intérêts des médecins en voie de spécialisation. De nouvelles spécialisations (neurologie, oncologie...) seront disponibles à partir du mois d'octobre, ce qui offre justement l'opportunité pour notre pays de s'inspirer de pays comme l'Allemagne où les médecins en voie de spécialisation sont reconnus comme étant des salariés (et non comme stagiaires/indépendants) ayant les mêmes droits de travail que les autres. J'ai un peu peur que l'on parle beaucoup de tout ce que l'on va changer maintenant mais qu'à la fin de la pandémie tout sera à nouveau oublié et que l'on continuera comme avant.» ■

«La télémedecine s'avère être un outil efficace en cas de symptômes de la Covid pour protéger les autres patients dans la salle d'attente et nous-mêmes.» *Diane Hoffelt-Kolbet*

PEAU SOUPLE ET REPULPÉE

# HyaluSkin

Acide hyaluronique - Collagène de type 1

NOUVEL  
EMBALLAGE  
100%  
VÉGÉTAL



BELGIAN  LABORATORY

Conseils d'utilisation :  
1 gélule / jour

- + Le **collagène de type 1** contribue :
  - à l'**élasticité de la peau**
  - à l'**atténuation des rides et ridules**
- + La **vitamine C** aide à la formation de **collagène**

## Be-Life+

- + **Acide hyaluronique**
- + **Collagène marin de type 1** obtenu par hydrolyse enzymatique
- + **Vitamine C** à pH neutre



EN SAVOIR PLUS ?



FREE



GÉLULES  
ACIDO-  
RÉSISTANTES

Produit vendu en pharmacies et magasins bio.  
Découvrez notre gamme complète sur [www.be-life.eu](http://www.be-life.eu)

# Allergies respiratoires: l'intérêt d'un bilan précoce pour prévenir les formes évolutives

*En cas d'allergie saisonnière, le diagnostic et le traitement précoces demeurent indispensables pour améliorer la qualité de vie des patients. Semper est allé à la rencontre du Dr Farah Hannachi, médecin chef du service d'Immunologie-Allergologie du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et du Dr François Hentges, médecin interniste dans ce service, pour aborder le sujet.*

Céline Buldgen

L'allergie est une réaction anormale du système immunitaire à des substances que l'on appelle des allergènes. Ces substances peuvent être contenues dans des pollens, des poils d'animaux, des acariens, des spores de moisissures...

Les allergies sont un véritable problème de santé publique. On estime aujourd'hui que 25% de la population occidentale est allergique (toutes formes confondues).

D'ici 2050, ce taux atteindra même 50%. «Le manque de contact avec des agents infectieux en bas âge et la pollution atmosphérique joueraient probablement un rôle dans l'augmentation et l'aggravation des allergies saisonnières, en particulier chez les

enfants et les adolescents.», précise le Dr Hentges.

## Symptômes et conséquences

Les symptômes courants de l'allergie saisonnière sont les suivants:

- rhinite,
- obstruction nasale,
- éternuements à répétition,
- signes d'asthme: toux, dyspnée, oppression thoracique,
- signes de conjonctivite (yeux rouges, picotements, larmoiements),
- urticaire...

En l'absence d'un traitement précoce, l'allergie saisonnière peut évoluer vers une forme plus grave de la maladie (de type asthmatique) avec répercussion sur la qualité de vie.

Dr Hannachi: «Les premiers symptômes de l'allergie respiratoire (écoulement nasal et congestion...) sont souvent négligés par les patients qui mettent parfois de nombreuses années avant de consulter. Or, des études ont montré qu'un blocage des voies aériennes supérieures peut dans certains cas entraîner des complications ORL. Non traitées, les allergies respiratoires peuvent être responsables d'une perte de productivité au travail par baisse de l'attention et de l'absentéisme. Chez les jeunes, on observe une diminution des performances scolaires. Il s'avère dès lors important de sensibiliser et d'informer les patients pour qu'ils puissent faire un bilan allergique le plus rapidement possible. Trop souvent, les patients arrivent au sein de notre service national d'Immuno-Allergologie avec des plaintes importantes et une gêne non négligeable.»

## Différents types d'allergies

On peut diviser les allergies saisonnières polliniques en trois catégories:

- l'allergie au pollen d'arbres,

«Le partenariat entre médecins généralistes et médecins spécialistes est essentiel pour fluidifier le parcours des patients et assurer une prise en charge multidisciplinaire de l'allergie saisonnière.»

*Dr Farah Hannachi*

- l'allergie au pollen de graminées («rhume des foins»),
- l'allergie au pollen d'herbacées.

Depuis ces dix-quinze dernières années, les saisons ont tendance à se rallonger suite au changement climatique.

Le Dr Hentges revient sur les conséquences liées à ce phénomène météorologique pour les personnes allergiques: «*La floraison précoce des arbres (noisetiers, aulnes...) en début d'année est associée à une augmentation des concentrations de pollens dans l'air. En été, la saison des graminées et des herbacées est plus longue, augmentant ainsi le temps d'exposition des patients aux pollens. Lors des étés pluvieux, se surajoute une prolifération de l'alternaria, une moisissure qui est responsable de l'aggravation de l'atteinte respiratoire. Des études américaines ont montré que les patients qui sont sous-traités et hospitalisés pour décompensation asthmatique sont en fait très souvent des personnes qui sont allergiques à l'alternaria.*»

Le service national d'Immuno-Allergologie du CHL gère la station d'aérobiologie du Ministère de la Santé qui fournit le décompte journalier des pollens, consultable en saison sur le site [www.pollen.lu](http://www.pollen.lu).

«Traiter précocement les patients allergiques permet d'agir et de modifier la marche atopique, qui se manifeste généralement dès l'enfance et l'adolescence.»

*Dr Farah Hannachi*

## Oratrice d'un prochain webinar

Lors d'un webinar organisé le 29 juin prochain par le laboratoire pharmaceutique ALK, le Dr Farah Hannachi abordera la thématique des allergies saisonnières, et se focalisera plus précisément sur les traitements actuels disponibles.

Pour rappel, il existe trois types de traitement pour les patients:

- l'éviction,
- le traitement symptomatique (antihistaminiques, corticoïdes locaux, B2mimétiques...), permettant d'améliorer la qualité de vie des patients, sans toutefois agir sur le fond du problème,
- le traitement curatif (l'immunothérapie allergénique, également appelée «désensibilisation»). Le Dr Hannachi commente: «*Les thérapies de désensibilisation se prolongent sur plusieurs années (3 à 5 ans). Ce webinar est particulièrement intéressant pour les médecins généralistes qui sont amenés à avoir dans leur patientèle des patients qui suivent ce type de traitement. L'occasion pour eux de s'informer plus amplement sur le sujet en vue d'assurer le suivi de leurs patients, et de connaître les indications et contre-indications de ces traitements. Ce webinar pourra également intéresser les médecins spécialistes (ORL, dermatologues, pneumologues...); l'all-*



*gie saisonnière pouvant entraîner une atteinte multisystémique. Il est certain que l'accompagnement multidisciplinaire des patients favorise une meilleure prise en charge, et l'assurance que les traitements de désensibilisation pourront être administrés en temps opportun en vue d'améliorer la qualité de vie des patients.»*

Elle ajoute: «*Par le passé, les schémas thérapeutiques des immunothérapies allergéniques étaient assez contraignants pour les patients. Ils avaient le choix entre des injections répétées sous surveillance médicale ou des gouttes à conserver au réfrigérateur, ce qui nécessitait toute une organisation quotidienne, y compris pour la planification des vacances. Depuis ces dernières années, des comprimés orodispersibles sont mis à leur disposition. Et il faut dire que cela facilite énormément le suivi allergologique et la prise des traitements par les patients. Il s'agit de l'une des grandes nouveautés dans le domaine depuis ces dernières années. Le traitement a quant à lui toujours été sûr et efficace (si l'indication a bien été posée et si l'observance thérapeutique est respectée par le patient). Aujourd'hui, la recherche en allergologie se dirige de plus en plus vers des traitements personnalisés.»*

«La fleuraison précoce des arbres (noisetiers, aulnes...) en début d'année est associée à une augmentation des concentrations de pollens dans l'air.»

*Dr François Hentges*

## Allergie et qualité de vie

Il est certain que les patients peuvent gagner en qualité de vie grâce à la mise en place d'un bilan allergologique précoce.

La mise en place d'un bilan précoce dans l'allergie saisonnière poursuit plusieurs objectifs:

- Établir un diagnostic précis, déterminer les allergènes en cause dans l'allergie respiratoire.
- Évaluer les retentissements de l'allergie sur la qualité de vie du patient.
- Adapter et personnaliser le traitement.
- Prévenir l'évolution vers la chronicisation et éviter les formes graves d'allergies respiratoires «L'allergie respiratoire et ses complications chroniques peuvent s'installer de manière très insidieuse. De nombreux patients vivent avec les symptômes de leur allergie comme si c'était «normal». Or, on sait que ces patients qui ont de l'asthme sur fond de terrain allergique sont plus vulnérables aux infections ORL (sinusites, otites) ainsi qu'aux infections et surinfections bronchiques.», tient à rappeler le Dr Hannachi.

## Allergies associées et croisées

De nombreux patients développent des allergies associées, comme en témoigne le Dr Hannachi: «Derrière une allergie au pollen peut se cacher une allergie aux acariens qui est beaucoup plus invalidante tout au long de l'année mais qui passe souvent inaperçue. De nombreux patients sont déjà allergiques à de nombreux allergènes lorsqu'ils viennent faire un bilan allergologique. Lorsqu'un patient arrive à

*un tel niveau de sensibilité, la désensibilisation aura malheureusement beaucoup moins d'effet. Elle est plus efficace et intéressante lorsqu'elle est ciblée à une allergie unique.»*

Au niveau des allergies croisées: «Il n'est pas rare non plus que des patients viennent en consultation pour un problème d'allergie alimentaire (pommes, pêches, noisette...) avec un syndrome oral (picotements dans la bouche, gonflement des muqueuses...) alors qu'en réalité, la cause de leurs manifestations cliniques est liée à l'allergie au bouleau. Le bilan allergique permet vraiment de différencier l'allergie par croisement



*d'une vraie allergie alimentaire par exemple qui serait quant à elle beaucoup plus grave pour le pronostic vital de la personne.», ajoute-t-elle. ■*

Source: [www.chl.lu/fr/docteur-hannachi-farah](http://www.chl.lu/fr/docteur-hannachi-farah)

## Présentation du Dr Hannachi

Le Docteur Farah Hannachi est le médecin chef du service d'Immunologie-Allergologie du CHL, depuis 2 ans maintenant.

### Formation médicale de base:

- Etudes de médecine à Besançon et Spécialisations Médicales à Montpellier, France.
- Diplôme d'Etude Spécialisé Complémentaire en Allergologie et Immunologie Clinique en 2015 à l'Université de Montpellier.
- Diplôme Inter-Universitaire d'Allergo-Anesthésie en 2016, Montpellier, France.

### Expérience Professionnelle:

2014 – 2016: Praticien attaché au Centre Hospitalier Universitaire de Montpellier: unité d'Allergologie de Pr Demoly avec activité clinique, recherche clinique et enseignement.

2016 - 2017: Séjour post-doctoral dans le service d'Allergologie de Pr Lack au St Thomas Hospital à Londres, Royaume-Uni.

2017-2018: Allergologue libérale dans différents centres spécialisés à Montpellier, Lyon et Paris.

Depuis 2019: Représentante junior de la section soins primaires au comité de l'EAACI (*European Academy of Allergy and Clinical Immunology*).

Membre de sociétés nationales et internationales d'allergologie et immunologie clinique depuis de nombreuses années.

Depuis décembre 2018: Médecin Spécialiste en Allergologie dans le service d'Immuno-Allergologie du CHL de Luxembourg.

### Intérêts particuliers:

Pratique de l'Allergologie générale: prise en charge des pathologies allergiques: respiratoires, oculaires, alimentaires, médicamenteuses, cutanées et allergie aux venins de guêpe et abeille.

# À propos d'ALK

ALK est spécialisée dans l'immunothérapie spécifique, un traitement unique qui permet non seulement de réduire les symptômes allergiques, mais de traiter aussi la cause profonde d'une allergie spécifique.

## Notre équipe

ALK a été fondée en 1923. Depuis, nous œuvrons pour améliorer la qualité de vie des patients allergiques qui peut être considérablement diminuée par leur maladie.

L'entreprise compte environ 2.000 employés, ainsi que des filiales, des usines et des fournisseurs dans le monde entier. Le siège social du laboratoire est basé au Danemark.

## Nos activités

En tant que leader mondial sur le marché de l'immunothérapie, nous œuvrons pour améliorer la qualité de vie de nombreuses personnes allergiques, dont la maladie reste mal contrôlée malgré la prise de médicaments pour soulager les symptômes, en développant des produits permettant une amélioration de leur état de santé à long terme.

En Belgique et au Luxembourg, ALK propose une immunothérapie allergénique sous forme injectable ou sous forme de comprimés sublinguaux. Le comprimé est arrivé sur le marché plus récemment, est bien documenté et considéré comme la forme de traitement la plus agréable pour le patient.

En outre, ALK produit également un auto-injecteur d'adrénaline pour le traitement des réactions allergiques sévères

(anaphylaxie) et fabrique aussi des produits utilisés pour diagnostiquer les allergies.

## Raisons de notre engagement

Les allergies font partie des maladies chroniques les plus fréquentes dans le monde et affectent des millions de personnes à l'échelon international. On estime que le rhume des foins (rhinite allergique) à lui seul touche 400 à 500 millions de personnes dans le monde.

Les allergies font peser un poids financier important sur la société: elles peuvent être à l'origine d'une baisse de la productivité, de l'augmentation des jours de congé maladie, et de frais de santé importants. Par exemple, une étude américaine a montré que la rhinite allergique entraîne une perte de productivité annuelle plus importante que le stress, la migraine, la dépression, l'arthrite et les rhumatismes, les troubles de l'anxiété, les infections respiratoires, l'hypertension/pression artérielle élevée, le diabète, l'asthme ou les coronaropathies.

## Notre avenir

L'immunothérapie allergénique existe depuis plus de 100 ans. En tant que pionnier dans ce domaine, nous continuons toujours de rechercher des traitements plus efficaces pour lutter contre les allergies.



Si vous désirez de plus amples informations, n'hésitez pas à consulter notre site web <http://bit.ly/ALK-Be>



# Dupilumab, inhibiteur de la signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, dans le traitement de l'asthme avec inflammation de type 2



**Dr Jürgen Hölters**  
(Canisius-Wilhelmina  
Ziekenhuis, Nimègue)

Le vendredi 11 décembre a eu lieu le congrès annuel de la Société belge des maladies respiratoires (BeRS), qui, comme beaucoup de réunions cette année, s'est déroulé de manière virtuelle. Pour les sessions « Meet the sponsors », Sanofi Genzyme a invité le Dr Jürgen Hölters, pneumologue à l'hôpital Canisius-Wilhelmina de Nimègue, aux Pays-Bas, à faire une présentation sur le dupilumab, en lien avec un cas clinique. Nous avons également eu l'occasion d'interviewer le Dr Hölters sur son expérience avec le dupilumab dans l'asthme sévère avec inflammation de type 2. Rédaction: Tempo Médical

## L'asthme sévère avec inflammation de type 2

« Le concept d'inflammation de type 2 est relativement nouveau dans le monde de l'asthme. Auparavant, on parlait d'asthme éosinophilique ou encore d'inflammation Th2 en raison du rôle des lymphocytes T Helpers. Nous savons maintenant qu'un autre type de cellules est également étroitement impliqué, à savoir les cellules lymphoïdes innées de type 2 (ILC2), qui peuvent elles aussi induire la production de cytokines caractéristiques de l'inflammation de type 2 » explique le Dr Hölters.

Il est crucial de procéder rapidement à un phénotypage chez les patients souffrant d'asthme sévère, car cela permet de déterminer quel sera le traitement le plus approprié. Le phénotypage est effectué à l'aide de quelques biomarqueurs, à savoir la fraction exhalée du monoxyde d'azote (FeNO), les éosinophiles et l'immunoglobuline E (IgE). Tous trois peuvent être élevés dans l'asthme avec inflammation de type 2, qui est en partie médiée par une augmentation des cellules T-helper2<sup>(1)</sup>. L'interleukine (IL) 4 et l'IL-13 jouent un rôle important à cet égard, et le dupilumab est le seul anticorps monoclonal qui les inhibe toutes les deux, en se liant à leur sous-unité commune IL-4Rα<sup>(2)</sup>.

« En plus des biomarqueurs liés à l'asthme, il est également important d'examiner si d'autres pathologies liées à l'inflammation

de type 2 sont impliquées, et si le patient présente des polypes nasaux ou une dermatite atopique, par exemple. Le tout premier patient que nous avons pu traiter avec le dupilumab aux Pays-Bas, en avril 2019, était une personne souffrant d'asthme et de dermatite atopique associée. Nous attendions vraiment le dupilumab car c'est une des situations pour lesquelles il est parfaitement adapté ».

## Guidelines

Le Dr Hölters fait référence aux guidelines GINA<sup>(3)</sup>, qui recommandent que dans l'asthme sévère, le phénotype du patient soit déterminé afin qu'un traitement ciblé puisse être mis en place. Selon le Dr Hölters, « Pour les médecins généralistes, il est important de ne pas attendre trop longtemps avant de référer les patients souffrant d'asthme sévère - définis comme les patients ayant deux exacerbations ou plus par an, malgré un traitement d'entretien d'ICS à forte dose. Et si un patient a régulièrement besoin de corticostéroïdes oraux, il faut absolument tirer la sonnette d'alarme. Et il en va de même pour les patients souffrant de rhinosinusites chroniques avec polypes nasaux, il ne faut pas hésiter à les référer pour un phénotypage ».

Une option possible pour le traitement de l'asthme sévère avec inflammation de type 2, peut être l'ajout d'un traitement biologique. Les directives néerlandaises sur l'asthme sévère<sup>(4)</sup> recommandent d'envisager le dupilumab chez les patients souffrant d'asthme sévère avec inflammation de type 2. Le Dr Hölters explique : « Le dupilumab a un impact sur les cinq critères définis dans les guidelines, à savoir : l'amélioration du contrôle de l'asthme, de la qualité de vie, de la fréquence des crises d'asthme, la réduction de l'utilisation des corticostéroïdes et l'amélioration de la fonction pulmonaire ».

## Étude de cas

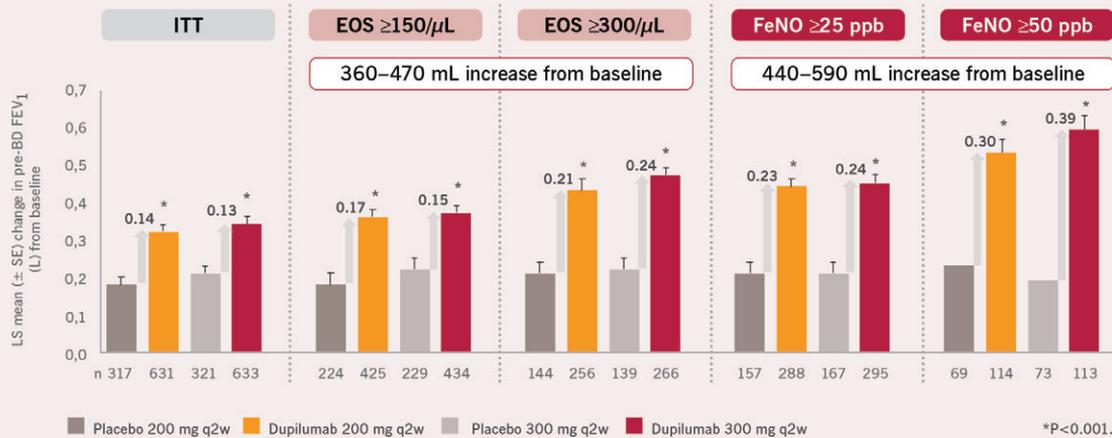
Le Dr Hölters a présenté le cas d'un patient de 55 ans, qui souffrait d'un asthme sévère et mal contrôlé depuis de nombreuses années, ainsi que d'une rhinosinusite chronique avec polypes nasaux, pour laquelle il avait subi de multiples opérations chirurgicales. « Au début des années 2020, lorsqu'il nous a été référé, il avait un questionnaire de contrôle de l'asthme (ACQ)-6 élevé, des tests de fonction pulmonaire médiocres et un taux élevé d'éosinophiles, d'IgE et de FeNO. Un traitement médicamenteux adapté avec des doses

### Recommandations GINA

Déterminer le phénotype de l'asthme sévère lorsque le patient est sous corticostéroïdes inhalés (ICS) à forte dose ou sous corticostéroïdes oraux (OCS) à la plus faible dose possible.  
Inflammation de type 2

- Éosinophiles sanguins > 150/μl et/ou
  - FeNO > 20ppb et/ou
  - Eosinophiles dans les expectorations > 2% et/ou
  - L'asthme est cliniquement provoqué par des allergènes et/ou
  - Nécessité de corticostéroïdes oraux en traitement d'entretien
- (Les mesures des éosinophiles sanguins et du FeNO peuvent être répétées jusqu'à 3 fois, à la dose la plus faible possible d'OCS).<sup>(3)</sup>

Figure 1. Predictors for improved response: Elevated type 2 markers<sup>5</sup>



optimales d'ICS et de bêta-agonistes à longue durée d'action (LABA) n'a pas donné le résultat escompté. En août 2020, le dupilumab a été administré et toutes les valeurs se sont améliorées. »

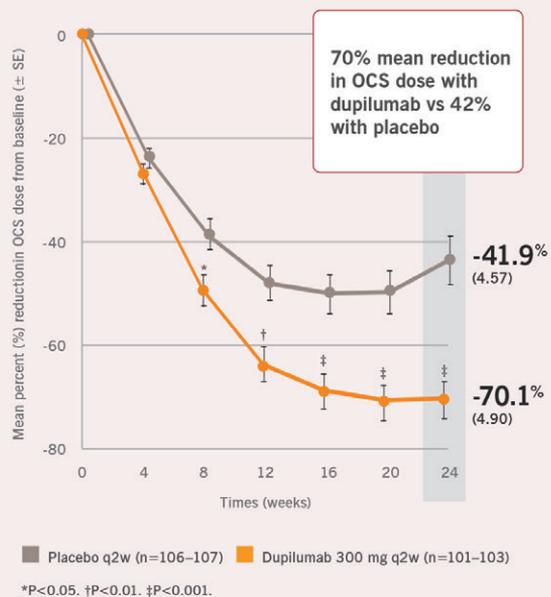
Les résultats dans ce cas sont conformes à ceux de la phase 3 de l'étude Quest<sup>(5)</sup>. Il s'agissait d'une étude randomisée, contrôlée par placebo, portant sur près de 2000 patients souffrant d'asthme sévère non contrôlé malgré l'utilisation de corticostéroïdes inhalés (ICS) et jusqu'à deux autres traitements de fond supplémentaires. L'inclusion était basée sur des critères cliniques, et non sur un niveau particulier de biomarqueurs. Une amélioration significative a été constatée dans l'ACQ et le VEMS dès 2 semaines et s'est poursuivie jusqu'à la fin de l'étude à 52 semaines. Il est frappant de constater qu'il y a eu une plus grande amélioration du VEMS chez les patients présentant des niveaux plus élevés de biomarqueurs de type 2, les éosinophiles et le FeNO.

« Selon mon expérience - et cela correspond aux résultats des études cliniques - l'effet thérapeutique du dupilumab est généralement déjà perceptible après 1 ou 2 administrations. Le patient le signale souvent spontanément : « Docteur, je respire mieux » ou « ma toux s'est améliorée » explique le Dr Hölters.

Le même phénomène a été observé dans la réduction du nombre d'exacerbations - là aussi, l'amélioration a été plus prononcée chez les patients présentant des biomarqueurs de l'inflammation de type 2 plus élevés au début de l'étude (figure1).

L'étude de phase 3 VENTURE<sup>(6)</sup> étudie l'efficacité du dupilumab dans le sous-groupe de patients souffrant d'asthme sévère corticodépendant. Au total, 210 patients ayant un usage de longue durée des OCS (5-35mg de prednisolone) ont été inclus, qui ont reçu soit un placebo soit du dupilumab (300mg toutes les 2 semaines, après une dose initiale de 600mg). Le principal

Figure 2. Mean % OCS reduction<sup>6</sup>



critère d'évaluation était le pourcentage de réduction de la dose de corticostéroïdes après 24 semaines, tout en maintenant l'asthme sous contrôle.

Ce résultat a été obtenu de manière convaincante, comme le montre la figure 2.

En conclusion, le dupilumab est un traitement biologique ayant une valeur ajoutée sur tous les critères d'efficacité et un profil de sécurité favorable<sup>(4)</sup>. ■

1. Fahy, John V. « Type 2 inflammation in asthma—present in most, absent in many. » Nature Reviews Immunology 15.1 (2015): 57-65. / 2. Marone, Giancarlo, et al. « The intriguing role of interleukin 13 in the pathophysiology of asthma. » Frontiers in Pharmacology 10 (2019). / 3. GINA Difficult-to-treat and Severe

Asthma in adolescent and adult patients. Diagnosis and Management. V2.0 April 2019. Available from: www.ginasthma.org. / 4. Diagnostiek en behandeling van ernstig astma, juli 2020. Een initiatief van Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. Te raadplegen via de richtlijndatabase. / 5. Castro,

Mario, et al. « Dupilumab efficacy and safety in moderate-to-severe uncontrolled asthma. » New England Journal of Medicine 378.26 (2018): 2486-2496. / 6. Rabe, Klaus F., et al. « Efficacy and safety of dupilumab in glucocorticoid-dependent severe asthma. » New England Journal of Medicine 378.26 (2018): 2475-2485.

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNONCIATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Dupixent 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab 300 mg/200 mg, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg/200 mg de dupilumab dans 2 ml/1,14 ml de solution (150 mg/ml/175 mg/ml) respectivement. Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha-1 de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACOLOGIQUE** Solution injectable (injection). Solution stérile, limpide à légèrement opalescente, incolore à jaune pâle, exempte de particules visibles, avec un pH d'environ 5,9. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Dermatitis atopique. **Adultes et adolescents** Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique modérée à sévère de l'adulte et de l'adolescent âgé de 12 ans et plus qui nécessitent un traitement systémique. **Enfants âgés de 6 à 11 ans** Dupixent est indiqué dans le traitement de la dermatite atopique sévère de l'enfant âgé de 6 à 11 ans qui nécessite un traitement systémique. **Ashtme** Dupixent est indiqué en traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2, caractérisée par des éosinophiles sanguins élevés et/ou une fraction de monocyte d'azote oxygéné (FeNO) élevée, voir rubrique 5.1, chez les adultes et les adolescents de 12 ans et plus qui sont insuffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés à dose élevée associés à un autre traitement de fond de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne (PNS)** Dupixent est indiqué en traitement additionnel aux corticostéroïdes par voie nasale chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne sévère insuffisamment contrôlée par des corticostéroïdes systémiques et/ou la chirurgie. **POSOLOGIE ET MODÉ D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie Dermatitis atopique** **Adultes** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents (âgés de 12 à 17 ans)** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans est détaillé dans le tableau 1. **Tableau 1 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les patients adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes (toutes les deux semaines)
Moins de 60 kg	400 mg (deux injections de 200 mg)	200 mg
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg

**Enfants âgés de 6 à 11 ans** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les enfants âgés de 6 à 11 ans est détaillé dans le tableau 2. **Tableau 2 : Schéma posologique du dupilumab pour administration sous-cutanée chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique**

Poids corporel du patient	Dose initiale	Doses suivantes
De 15 kg à moins de 60 kg	300 mg (une injection de 300 mg) ou jour 1, puis 300 mg ou jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour 15
60 kg et plus	600 mg (deux injections de 300 mg)	300 mg toutes les 2 semaines (1x/2 semaines)

\* La dose peut être augmentée à 200 mg 1x/2 semaines chez les patients ayant un poids corporel de 15 kg à moins de 60 kg en fonction de l'évaluation du médecin. Le dupilumab peut être utilisé avec ou sans corticostéroïde locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'arrêt du traitement devra être envisagé chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec de nouveaux des chances de succès. **Ashtme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou asthme sévère associé à une dermatite atopique modérée à sévère ou associé à une polypose naso-sinusienne sévère chez l'adulte : une dose initiale de 600 mg (soit 2 injections de 300 mg), suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines, en injection sous-cutanée. - autres situations, une dose initiale de 400 mg (soit 2 injections de 200 mg), suivie d'une dose de 200 mg administrée toutes les deux semaines en injection sous-cutanée. En cas de corticothérapie orale associée, la dose de corticostéroïdes pourra être diminuée lorsqu'une amélioration clinique avec le dupilumab est observée (voir rubrique 5.1). Les corticostéroïdes doivent être réduits progressivement (voir rubrique 4.4). Le dupilumab est destiné à un traitement au long cours. La décision de poursuivre ou non le traitement doit être réévaluée au moins une fois par an, par le médecin, en fonction du niveau de contrôle de l'asthme. **Polypose naso-sinusienne** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte est une dose initiale de 300 mg suivie d'une dose de 300 mg administrée toutes les deux semaines. Dupilumab est destiné à un traitement au long cours. L'interruption du traitement doit être envisagée en cas d'absence de réponse après 24 semaines de traitement. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 24 semaines. **Dose oubliée** En cas d'oubli d'une dose, celle-ci sera administrée le plus tôt possible. Le schéma d'administration habituel sera ensuite repris. **Populations spéciales** **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). **Insuffisance rénale** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère à modérée. Les données disponibles chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère sont très limitées (voir rubrique 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune donnée n'est disponible chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). **Poids corporel** Aucun ajustement posologique n'est recommandé en fonction du poids corporel pour les patients âgés de 12 ans et plus atteints d'asthme et chez les patients adultes atteints de dermatite atopique ou de PNS (voir rubrique 5.2). Pour les patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée toutes les 2 semaines est de 200 mg (< 60 kg) ou de 300 mg (> 60 kg). Pour les patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, la dose recommandée est de 300 mg 1x/4 semaines avec la possibilité d'augmenter à 200 mg 1x/2 semaines (de 15 kg à < 60 kg) et de 300 mg 1x/2 semaines (> 60 kg). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants atteints de dermatite atopique âgés de moins de 6 ans n'ont pas été établies. La sécurité et l'efficacité du dupilumab chez les enfants avec un poids corporel < 15 kg n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité du dupilumab n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 12 ans présentant un asthme sévère (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. La polypose naso-sinusienne n'apparaît habituellement pas chez les enfants. La sécurité et l'efficacité n'ont pas été établies dans le traitement de la polypose naso-sinusienne chez les enfants âgés de moins de 18 ans (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie sous-cutanée Le dupilumab en stylo prérempli n'est pas destiné à être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Pour les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique, le dupilumab en seringue préremplie est la présentation appropriée pour l'administration à cette population. Le dupilumab est administré par injection sous-cutanée dans la cuisse ou l'abdomen, excepté dans la zone de 5 cm autour du nombril. Si l'injection est effectuée par une tierce personne, elle peut être faite dans la partie supérieure du bras. Pour la dose initiale de 600 mg, administrer successivement deux injections de 300 mg dans des sites d'injection différents. Il est recommandé d'alterner les sites d'injection à chaque injection. Le dupilumab ne doit pas être injecté dans une zone cutanée qui est douloureuse, sur laquelle il y a des lésions, des hématomes ou des cicatrices. Si le professionnel de santé juge que cela est approprié, le patient peut s'auto-injecter le dupilumab ou un soignant peut le lui administrer. Une formation adéquate des patients et/ou des soignants sur la préparation et l'administration du dupilumab avant l'utilisation devra être assurée, conformément aux instructions d'utilisation dans la notice. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Dermatitis atopique** Adultes atteints de dermatite atopique **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents étaient les réactions au site d'injection, la conjonctivite, la blépharite, et l'herpès buccal. De très rares cas de maladie sévère ou de réaction de type maladie sévère ont été rapportés au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans la dermatite atopique (voir rubrique 4.4). Dans des études en monothérapie chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 1,9 % dans le groupe placebo, 1,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines, 1,5 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine. Dans l'étude en association avec des corticostéroïdes topiques (CST) chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 7,6 % dans le groupe placebo + CST, 1,8 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines + CST, et 2,9 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/semaine + CST. **Tableau des effets indésirables** La sécurité du dupilumab a été évaluée dans quatre études randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo et dans une étude de recherche de dose chez des patients souffrant d'une forme modérée à sévère de dermatite atopique. Au cours de ces 5 études, 1 689 sujets ont été traités par injections sous-cutanées de dupilumab, avec ou sans association aux corticostéroïdes topiques (CST). Un total de 305 patients a été traité par dupilumab pendant au moins 1 an. Le Tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/10) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10000$  à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 3 : Liste des effets indésirables dans la dermatite atopique**

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

\* d'après le suivi depuis la commercialisation **Adolescents** atteints de dermatite atopique (âgés de 12 à 17 ans) La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans atteints de dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de sécurité du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de sécurité issu des études réalisées chez des adultes atteints de dermatite atopique. **Patients pédiatriques** atteints de dermatite atopique (âgés de 6 à 11 ans) La sécurité du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 367 patients âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique sévère (AD-1652). Le profil de tolérance du dupilumab + CST chez ces

patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance issu des études réalisées chez des adultes et des adolescents atteints de dermatite atopique. Le profil de tolérance à long terme de dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondant à celui observé chez les adultes atteints de dermatite atopique. **Ashtme** **Résumé du profil de sécurité** L'effet indésirable le plus fréquent était un érythème au site d'injection. Une réaction anaphylactique a été signalée dans de très rares cas au cours des études conduites dans le cadre du programme de développement dans l'asthme (voir rubrique 4.4). Dans les études DR12544 et QUEST, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'effets indésirables était de 4,3 % dans le groupe placebo, de 3,2 % dans le groupe dupilumab 200 mg 1x/2 semaines et de 6,1 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines. **Tableau des effets indésirables** Un total de 2 888 patients adultes et adolescents présentant un asthme modéré à sévère ont été évalués dans 3 essais multicentriques randomisés, contrôlés contre placebo, d'une durée de 24 à 52 semaines (DR12544, QUEST et VENTURE). Parmi eux, 2 678 avaient des antécédents d'une ou de plusieurs exacerbations sévères dans l'année précédant l'inclusion malgré l'utilisation régulière d'une dose moyenne à élevée de corticostéroïdes inhalés associée à un ou plusieurs autres traitements de fond (DR12544 et QUEST). Au total, 210 patients présentant un asthme cortico-dépendant et recevant une dose élevée de corticostéroïdes inhalés associée à deux autres traitements au maximum, ont été inclus (VENTURE). Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondant à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Le Tableau 4 présente la liste des effets indésirables observés pendant les essais cliniques dans l'asthme et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/10) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10000$  à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 4 : Liste des effets indésirables liés à l'asthme**

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Affections du système immunitaire</i>	Très rare Indéterminée	Réaction anaphylactique Angioedème*
<i>Affections oculaires</i>	Rare	Kératite
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Indéterminée	Arthralgie*
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Très fréquent Fréquent Fréquent Fréquent	Érythème au site d'injection Cedème au site d'injection Douleur au site d'injection Punt au site d'injection

\* d'après le suivi depuis la commercialisation **Polypose naso-sinusienne** **Résumé du profil de sécurité** Les événements indésirables les plus fréquents étaient les réactions et les œdèmes au site d'injection. Sur l'ensemble des données de sécurité, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1 fois toutes les 2 semaines et de 4,6 % dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Au total, 722 patients adultes présentant une polypose naso-sinusienne ont été évalués dans 2 études cliniques randomisées, contrôlées contre placebo, multicentriques d'une durée de 24 et de 52 semaines (SINUS-24 et SINUS-52). Les données de sécurité présentées sont issues des 24 premières semaines de traitement. Le Tableau 5 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la polypose naso-sinusienne et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à < 1/100) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à < 1/100) ; rare ( $\geq 1/10000$  à < 1/1000) ; très rare (< 1/10000). Pour chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de sévérité. **Tableau 5 : Liste des effets indésirables dans la PNS**

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

\* d'après le suivi depuis la commercialisation **Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS** **Hypersensibilité** Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sévère ou de réaction de type maladie sévère ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). **Événements apparentés à une conjonctivite et une kératite** Une conjonctivite et une kératite sont survenues plus fréquemment chez les patients présentant une dermatite atopique ayant reçu le dupilumab. La conjonctivite et la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement. Parmi les patients asthmatiques, la fréquence de survenue des conjonctivites et des kératites était faible et similaire entre le dupilumab et le placebo. Parmi les patients présentant une polypose naso-sinusienne, la fréquence des conjonctivites était supérieure dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo, bien qu'inférieure à celle observée chez les patients présentant une dermatite atopique. Aucun cas de kératite n'a été signalé dans le programme de développement de la polypose naso-sinusienne (voir rubrique 4.4). **Eczéma herpétiforme** Des cas d'eczéma herpétiforme ont été signalés chez < 1 % des patients traités par le dupilumab et chez < 1 % des patients traités par le placebo au cours des études de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique, des cas d'eczéma herpétiforme ont été signalés chez 0,2 % des patients du groupe dupilumab + CST et chez 1,9 % des patients du groupe placebo + CST. **Hyperéosinophilie** Les patients traités par le dupilumab ont initialement présenté une augmentation moyenne de leur taux d'éosinophiles par rapport à leur taux à l'inclusion dans l'étude, supérieure à celle du groupe placebo. Les taux d'éosinophiles ont ensuite diminué au cours de l'étude, revenant quasiment à leurs valeurs à l'inclusion dans l'étude. Les taux d'éosinophiles sont revenus à leurs valeurs à l'inclusion ou au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert conduite dans l'asthme (TRAVERSE). Une hyperéosinophilie apparente sous traitement ( $\geq 5000$  cellules/ $\mu$ l) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo. **Informations** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients traités par le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Il n'a pas été observé d'augmentation de l'incidence globale des infections dans le groupe dupilumab comparé au groupe placebo sur l'ensemble des données de sécurité issues des études cliniques conduites dans la polypose naso-sinusienne. Dans l'étude SINUS-52 de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3 % des patients traités par dupilumab et chez 1,3 % des patients traités par placebo. **Immunogénicité** Comme toutes les protéines thérapeutiques, le dupilumab possède un potentiel d'immunogénicité. La production d'anticorps anti-médicament spécifiques (anti-drug antibody, ADA) n'a généralement pas eu d'impact sur l'exposition, la sécurité ou l'efficacité du dupilumab. Environ 5 % des patients atteints de dermatite atopique, d'asthme ou de polypose naso-sinusienne et ayant reçu le dupilumab 300 mg 1x/2 semaines pendant 52 semaines ont développé des ADA contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 2 % présentaient des anticorps neutralisants. Des résultats similaires ont été observés chez les patients pédiatriques (âgés de 6 à 11 ans) atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 200 mg 1x/2 semaines ou 300 mg 1x/4 semaines pendant 16 semaines. Environ 16 % des patients adolescents atteints de dermatite atopique ayant reçu le dupilumab 300 mg ou 200 mg 1x/2 semaines pendant 16 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 3 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 5 % présentaient des anticorps neutralisants. Environ 9 % des patients asthmatiques qui ont reçu le dupilumab à raison de 200 mg 1 fois toutes les 2 semaines pendant 52 semaines ont développé des anticorps contre le dupilumab. Environ 4 % d'entre eux présentaient des réponses en ADA persistantes et environ 4 % présentaient des anticorps neutralisants. Indépendamment de leur âge ou de leur population, environ 2 à 4 % des patients dans les groupes placebo étaient positifs pour les anticorps dirigés contre le dupilumab. Environ 2 % d'entre eux ont présenté une réponse en ADA persistante et environ 1 % présentaient des anticorps neutralisants. Moins de 1 % des patients ayant reçu le dupilumab aux schémas posologiques recommandés a présenté un titre élevé d'ADA associé à une diminution de l'exposition et de l'efficacité. De plus, un patient présentant une maladie sévère et un patient présentant une réaction de type maladie sévère (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Le profil de sécurité observé chez les enfants âgés de 6 à 11 ans atteints de dermatite atopique et les adolescents âgés de 12 à 17 ans dans les études cliniques pour la dermatite atopique et l'asthme était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 89 patients adolescents inclus dans une étude d'extension en ouvert conduite dans l'asthme modéré à sévère (TRAVERSE). Dans cette étude, les patients ont été suivis sur une durée allant jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondant à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique** : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Masduw – Site internet: www.fedms.be – Email : adversereactions@fagg-fdms.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chrnancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **OU** Division de la Pharmacie et des Médicaments – Direction de la santé, Luxembourg – pharmacovigilance@ms.etat.lu – Tél. : (+352) 24785592 – https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** sanofi-aventis groupe 54, rue la Boétie 75008 Paris France **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1229/001 - EU/1/17/1229/002 - EU/1/17/1229/003 - EU/1/17/1229/004 - EU/1/17/1229/005 - EU/1/17/1229/006 - EU/1/17/1229/007 - EU/1/17/1229/008 - EU/1/17/1229/009 - EU/1/17/1229/010 - EU/1/17/1229/011 - EU/1/17/1229/012 - EU/1/17/1229/013 - EU/1/17/1229/014 - EU/1/17/1229/015 - EU/1/17/1229/016 - EU/1/17/1229/017 - EU/1/17/1229/018 - EU/1/17/1229/019 - EU/1/17/1229/020 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 26 septembre 2017 **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 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> **DELIVRANCE : SUR PRESCRIPTION MEDICALE**

Sanofi Belgium, MAE-BE-2100341 04/2021



## Favoriser les coopérations de recherche public-privé dans le domaine de la santé

*Avec l'appel à projet commun lancé début mai en matière de technologies innovantes digitales de la santé humaine, de nouvelles perspectives de démarches collaboratives entre recherche publique, hôpitaux et entreprises privées. Devenez acteur de la digitalisation de votre quotidien !*

Dans un contexte réglementaire très strict, le développement de produits ou services liés aux technologies de la santé est loin d'être une sinécure. L'obligation de devoir disposer de données cliniques documentant la sécurité, la performance et le bénéfice pour les patients afin de mettre sur le marché de nouveaux outils de santé représente un obstacle de taille pour les entreprises actives dans ce segment.

C'est pourquoi le ministère de l'Économie a lancé, en partenariat avec le Fonds national de la recherche (FNR), un appel à projets (joint call) auprès des entreprises et des organismes de recherche et de soins de santé. Dans ce contexte, une nouvelle plateforme digi-

tales, [www.research-collaboration.lu](http://www.research-collaboration.lu), a été spécialement initiée par l'agence nationale de promotion de l'innovation, Luxinnovation. «L'objectif de cet appel à projets est de stimuler des projets collaboratifs au travers de partenariats de recherche public-privé dans le domaine des technologies innovantes digitales de santé humaine», explique Jean-Philippe Arié, le manager du cluster HealthTech chez Luxinnovation.

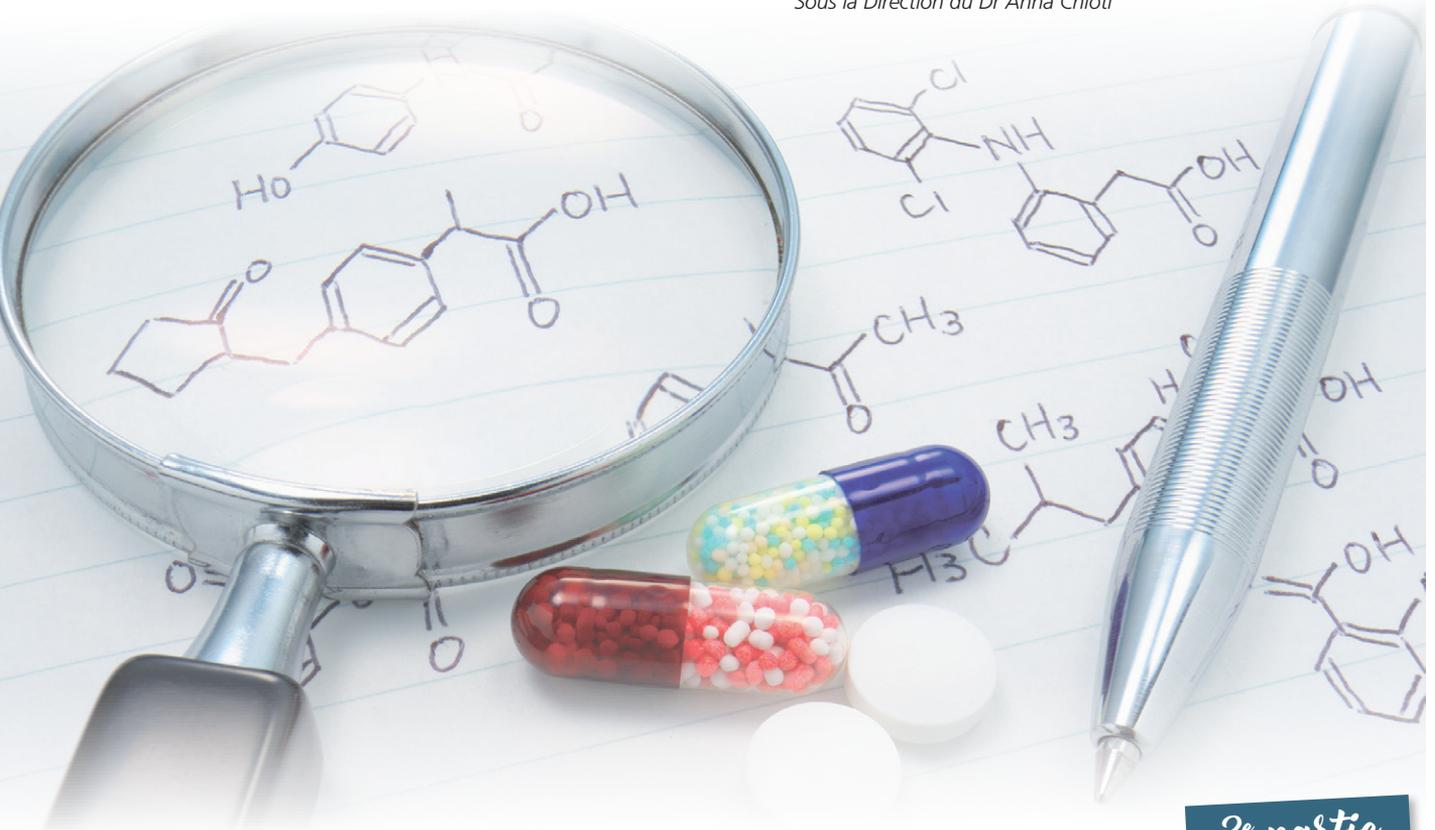
La médecine de demain sera toujours plus personnalisée, prédictive, préventive, participative. Derrière cette «médecine des 4P» se profilent de formidables opportunités pour des entrepreneurs, en vue de répondre à ces nouveaux besoins qu'auront tout

autant les patients que les professionnels de santé et en particulier autour de solutions digitales innovantes.

Or, jusqu'à présent, les chercheurs et cliniciens ne bénéficiaient pas vraiment d'outils pour intégrer facilement l'innovation portée par les entreprises privées dans leur champ de vision. De leur côté, les entreprises n'avaient pas non plus de chemin facile pour intégrer la recherche clinique luxembourgeoise. Or, les idées et les projets ne manquent pas. Grâce à cette plateforme, la mise en relation et l'émergence de projets entre les différents univers vont être facilitées, et encouragées. «Cela permettra de mettre en œuvre des projets de collaboration portés par des opportunités financières nouvelles, qui permettront à chacun de s'engager dans la voie d'une médecine digitalisée ayant un réel impact économique pour le pays», précise Pascal Fabing, Head of Corporate R&D and Innovation Support chez Luxinnovation.

Concrètement, la plateforme digitale [www.research-collaboration.lu](http://www.research-collaboration.lu) va permettre l'encadrement, l'encouragement et la mise sur pied de tels projets de collaboration. Elle s'articule autour de trois fonctionnalités clés: une section «Idéation», qui vise à faire émerger des sujets et à rapprocher les expertises; une section «Définition de projets» (pré-application), qui permet de faire correspondre les initiatives proposées avec les besoins identifiés par le ministère de l'Économie et le FNR et une section «Proposition technique» (full application), afin de compléter les dossiers d'aides par des annexes techniques indispensables.

Les entités intéressées auront jusqu'au 30 juin pour déposer un premier dossier de «pré-application», en ayant déjà en tête l'importance de la structure de financement à envisager. Les consortia retenus auront ensuite jusqu'au 15 octobre pour compléter leur «full applications». ■ [www.research-collaboration.lu](http://www.research-collaboration.lu)



3<sup>e</sup> partie

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

Pour rappel, le dossier de la demande d'autorisation de mise sur le marché (AMM) comporte plusieurs parties dont la structure est harmonisée au niveau international pour faciliter la compilation des données et leur évaluation par les autorités. Ces trois parties techniques reprises dans la figure ci-dessous sont accompagnées d'éléments d'aides à l'utilisation du médicament par les médecins et les patients que sont le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP), la notice patient et les informations d'étiquetage.

### Qualité

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

### Sécurité

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

### Efficacité

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

## Gros plan sur l'efficacité

De toute évidence, un médicament (ou tout traitement médical) ne doit être utilisé que s'il apporte un bénéfice au patient. Le bénéfice prend en compte à la fois la capacité du médicament à produire le résultat désiré (efficacité) et le type et la probabilité des effets indésirables (sécurité).

Dans le cadre de l'évaluation par les agences des médicaments, l'efficacité est la capacité à produire un effet thérapeutique (p. ex., abaisser la tension artérielle). L'efficacité ne peut être évaluée avec précision que dans des conditions idéales (c'est-à-dire, lorsque les patients sont sélectionnés par des critères appropriés et se conforment strictement à la posologie). Ainsi, l'efficacité est mesurée sous le contrôle d'experts dans un groupe de patients les plus susceptibles d'avoir une réponse à un médicament, p. ex., dans un essai clinique contrôlé.

### Efficacité versus efficacité

L'efficacité fait référence à la capacité d'un médicament à apporter un effet bénéfique (un rapport bénéfice/risque positif) lors de son examen au cours d'un essai clinique. La différence entre l'efficacité et l'efficacité repose sur le fait que cette dernière fait référence au bon fonctionnement d'un traitement dans la pratique médicale en situation réelle, alors que l'efficacité mesure quant à elle le bon fonctionnement d'un traitement lors d'essais cliniques ou d'études de laboratoire.

### Le Common Technical Document (CTD)

L'ensemble des données de qualité ainsi que les données de sécurité et d'efficacité précliniques et cliniques, sont organisées dans le *Common Technical Document* (CTD) qui est un format de dossier servant à la soumission des demandes d'autorisation de mise sur le marché (AMM).

Comme son nom l'indique («document technique commun»), le CTD a

pour principal intérêt d'être commun à la plupart des autorités de santé dans le monde (en tout cas les plus importantes: Europe, USA et Japon) pour la soumission d'un dossier de demande d'AMM. Le CTD a été mis au point par l'Agence européenne du médicament (EMA), son équivalent américain la FDA (*Food and Drug Administration*) et japonais (le ministère de la santé, du travail et du bien-être). Il est géré par l'ICH: *International Conference of Harmonization*, qui harmonise certaines parties de la réglementation des médicaments (pour plus d'informations sur l'ICH, vous pouvez consulter l'article précédent consacré la Qualité, *Semper* Avril 2021).

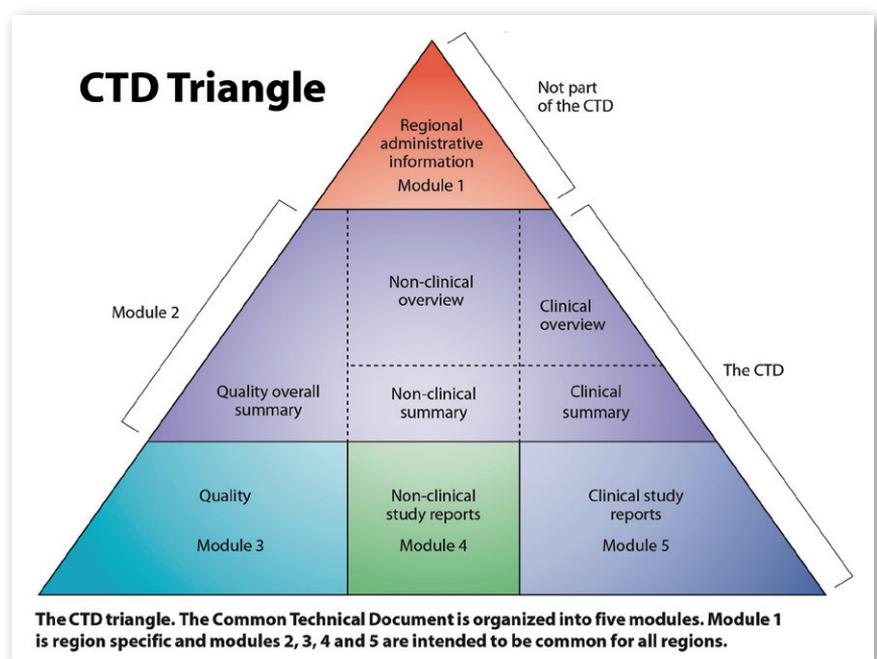
### Le format CTD se compose de cinq modules

- Le module 1 est administratif et ne fait pas vraiment partie du CTD car il est spécifique à chaque région (Europe, USA,...).
- Le module 2 regroupe les Résumés des modules 3, 4 et 5.
- Le module 3 est le module Qualité. On y trouve le procédé de fabrication de la substance active et le procédé de fabrication du produit fini (= le médicament).

- Le module 4 contient les informations non-cliniques (ou pré-cliniques), c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'animal.
- Le module 5 contient les informations cliniques, c'est-à-dire les informations recueillies lors de l'usage du médicament chez l'homme. Cela concerne principalement les données des études cliniques, mais aussi après commercialisation les données de pharmacovigilance avec les PSUR (= *Periodic safety update report*; c'est un document qui rassemble et analyse les effets indésirables provoqués par un médicament).

### L'importance des différentes phases des essais cliniques

On ne le répètera jamais assez, mais ce n'est qu'après les multiples étapes du développement préclinique que les premiers essais thérapeutiques sur l'homme peuvent être réalisés. On parle alors de développement clinique. Les essais cliniques (ou essais thérapeutiques) sont une étape obligatoire et systématique du développement d'un médicament. Ils permettent de préciser l'effet d'un traitement chez l'homme,



d'en déterminer l'efficacité ainsi que les éventuels effets indésirables.

On distingue 4 phases dans les essais cliniques (voir illustration ci-dessous):

• **Phase I:** les essais sont, généralement, réalisés chez le volontaire sain (c'est-à-dire non malade) et ont deux objectifs majeurs. D'une part, s'assurer que les résultats concernant la toxicité, obtenus lors du développement préclinique, sont comparables à ceux obtenus chez l'homme (quelle est la dose maximale du médicament en développement tolérée chez l'homme). D'autre part, il s'agit de mesurer, via des études de pharmacocinétique, le devenir du médicament au sein de l'organisme en fonction de son mode d'administration (absorption, diffusion, métabolisme et excrétion).

• **Phase II:** visent à déterminer la posologie optimale du produit en termes d'efficacité et de tolérance sur une population limitée et homogène de patients (quelques centaines). Les interactions médicamenteuses ainsi que la pharmacocinétique font parfois l'objet d'études dès cette phase.

• **Phase III:** ces essais, de plus grande envergure, sont conduits sur plusieurs milliers de patients représentatifs de la population de malades à laquelle le traitement est destiné. Il s'agit d'essais comparatifs au cours desquels le médicament en développement est comparé à un traitement efficace déjà commercialisé ou, dans certains cas, à un placebo, c'est-à-dire un traitement sans activité pharmacologique. Cette comparaison se fait, le plus souvent, en double insu et avec tirage au sort, c'est-à-dire que les traitements sont attribués de manière aléatoire sans que le patient et le médecin chargé du suivi soient informés de quelle attribution ils ont fait l'objet. Ces essais visent à démontrer l'intérêt thérapeutique du médicament et à en évaluer son rapport bénéfice/risque.

C'est à l'issue de la phase III que les résultats peuvent être soumis aux Autorités Européennes de Santé dont l'EMA pour l'obtention de l'autorisation de mise sur le marché (AMM).

• **Phase IV:** ces essais sont réalisés une fois le médicament commercialisé,

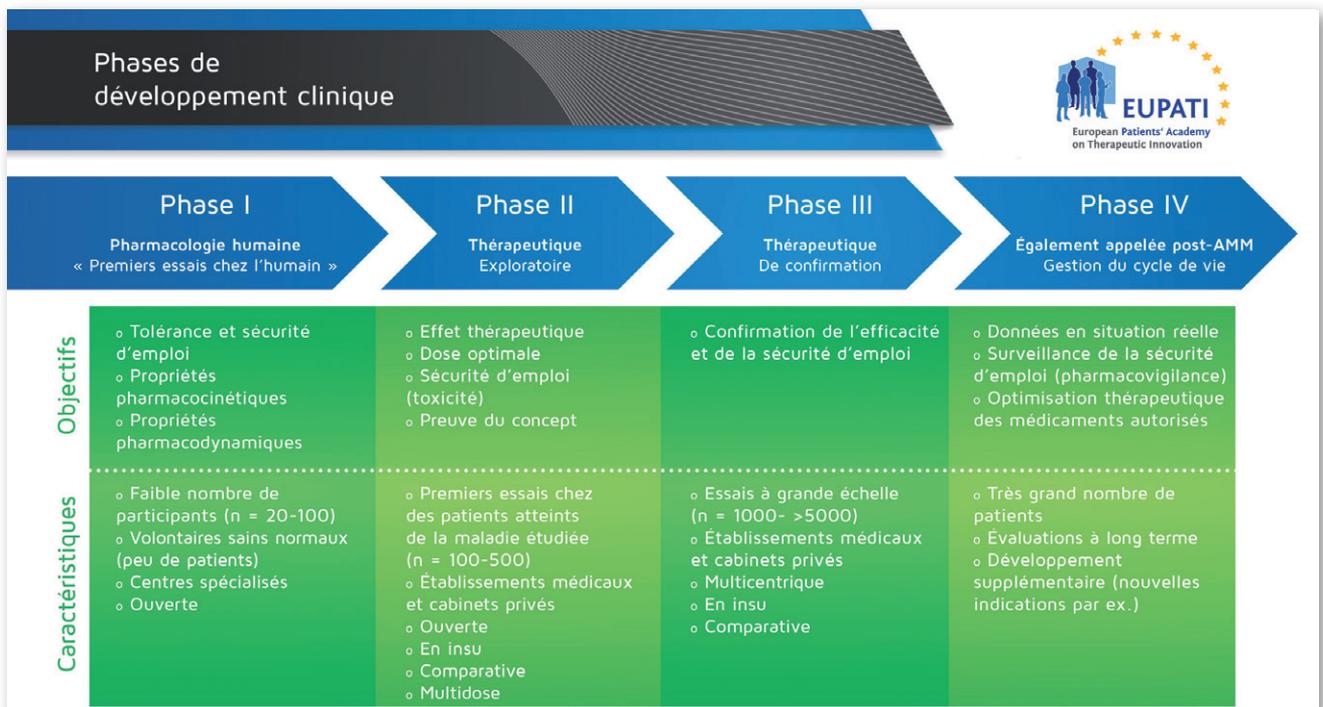
sur un nombre de patients souvent très important (jusqu'à plusieurs dizaines de milliers de personnes). Ils permettent d'approfondir la connaissance du médicament dans les conditions réelles d'utilisation et d'évaluer à grande échelle sa tolérance. La pharmacovigilance permet ainsi de détecter des effets indésirables très rares qui n'ont pu être mis en évidence lors des autres phases d'essai.

Pour en savoir plus, vous pouvez consulter les excellentes ressources développées par EUPATI: [www.toolbox.eupati.eu/](http://www.toolbox.eupati.eu/)

## Le référentiel ICH applicable aux études cliniques



Les travaux menés par l'ICH sous la rubrique «Efficacité» concernent la conception, la conduite, la sécurité et le reporting des essais cliniques. Il couvre également les nouveaux types de médicaments dérivés de procédés biotechnologiques et l'utilisation de techniques pharmacogénétiques/



pharmacogénomiques pour produire des médicaments mieux ciblés. Parmi les 20 guidances disponibles sur le site de l'ICH, on peut retenir le E6 relatif aux Bonnes pratiques cliniques (BPC), qui décrit les responsabilités et les attentes de toutes les parties prenantes dans la conduite d'essais cliniques.

Le guide BPC couvre également les aspects de la surveillance, de la notification et de l'archivage des essais. Il est complété par des addenda concernant les exigences pour les documents essentiels et les brochures des investigateurs cliniques.

Initialement adopté en 1996, puis révisé en 2016, il fait depuis 2019 l'objet d'un processus de «rénovation» en vue d'adapter les principes BPC aux types d'essais de plus en plus divers et aux sources de données utilisées pour soutenir la réglementation et la prise de décisions en matière de soins de santé sur les médicaments, et offrir une flexibilité, le cas échéant, pour faciliter l'utilisation des innovations technologiques dans les essais cliniques. Plus d'informations sont disponibles sur le site de l'ICH ([www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6-2](http://www.ich.org/page/efficacy-guidelines#6-2)).

## Comment évaluer les preuves de l'efficacité des médicaments

Pour déterminer si un médicament ou un vaccin est efficace contre une maladie particulière, ou si un vaccin ou un médicament provoque des effets secondaires, nous utilisons le concept de preuve.

### Que signifient les preuves?

Toute recherche commence par la formulation d'une hypothèse. Une hypothèse est une idée suggérée comme explication de quelque chose. Si un grand nombre d'études de haute qualité confirment indépendamment une hypothèse ou des parties de celle-ci, nous la désignons comme une preuve. La preuve est la justification d'une hy-

pothèse basée sur la recherche. Les preuves changent avec le temps à mesure que de nouvelles connaissances émergent et sont basées sur les meilleures connaissances et les plus à jour possible. Les preuves et l'expérience sont également deux choses différentes. L'expérience personnelle ou des observations uniques constituent des preuves faibles. Mais elles peuvent être utilisées pour formuler de nouvelles hypothèses qui peuvent être étudiées scientifiquement.

### Il existe différents niveaux de preuve, de faible à fort

Lorsqu'ils testent une hypothèse, les chercheurs disposent de nombreuses méthodes de recherche différentes. La méthode la plus appropriée dépend du sujet à étudier. Il est également pris en compte si plusieurs (et bonnes) études aboutissent au même résultat. Si plusieurs études différentes menées par différents chercheurs aboutissent au même résultat ou pointent dans la même direction, les preuves sont solides et l'hypothèse est étayée. Il se pourrait également que la majorité d'un certain nombre d'études pointent dans une direction, tandis que quelques autres études pointent dans une autre direction. Cependant, des preuves solides dépendent d'une conception et d'études de recherche systématiquement, minutieusement et objectivement sélectionnées.

### Comment les preuves sont-elles évaluées?

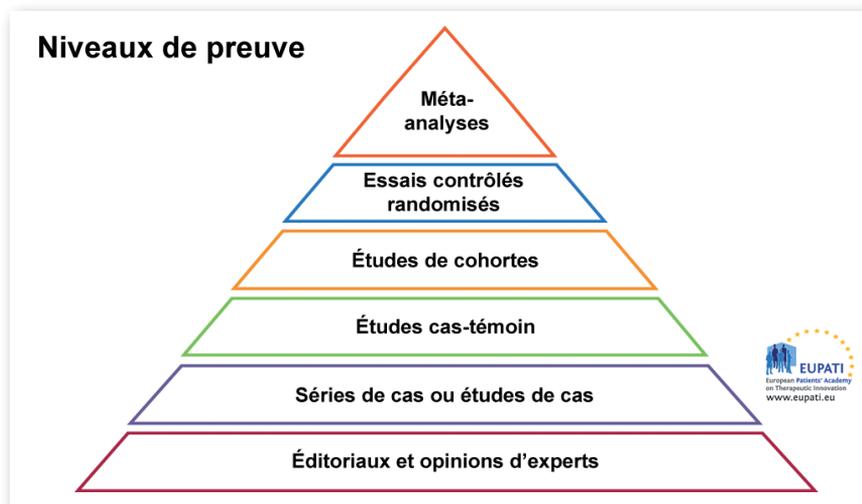
Les résultats individuels et les études constituent les pièces d'un grand puzzle. Lors de l'évaluation des études et du niveau de preuve, on considère si l'hypothèse sous-jacente est pertinente, comment l'étude est conçue, combien de personnes ont participé à l'étude, combien de temps a duré l'étude, quelle était l'ampleur de l'effet mesurable, quelles autres connaissances sont disponibles dans le domaine et, enfin, combien d'études vont dans le même sens.

La robustesse de l'étude est également importante. La pyramide des preuves (ou hiérarchie des preuves) est utilisée dans la recherche scientifique en santé pour indiquer les types d'essais qui fournissent les preuves les plus solides. Les études avec la position la plus élevée dans la pyramide sont considérées comme les plus importantes.

### Comment tester les traitements ?

Les essais randomisés, s'ils sont faits sur un nombre suffisant de patients, sont considérés comme ayant le plus haut niveau de preuve en matière thérapeutique.

«La randomisation a pour but de minimiser les biais et de s'assurer que les patients dans chaque groupe de traitement soient aussi proches que pos-



sible dans tous les aspects connus et inconnus. Cela garantit que toutes les différences trouvées entre les groupes concernant le(s) critère(s) utiles soient dues à des différences quant à l'effet du traitement et non à des différences entre les patients recevant chacun des traitements. Elle élimine le risque qu'un clinicien assigne consciemment ou inconsciemment un traitement à un type particulier de patient et l'autre traitement à un autre type ou qu'un certain type de patient choisisse un traitement tandis qu'un autre type choisirait l'autre.»

### Qu'est-ce qu'une «différence significative» entre les traitements ?

La «différence significative» peut avoir plusieurs sens. Elle peut tout d'abord correspondre à une différence qui est en fait importante pour le patient. Cependant, lorsque les auteurs des rapports de recherche affirment qu'il existe une «différence significative», ils font souvent référence à une «différence statistique.» Il faut savoir que des «différences statistiquement significatives» ne sont pas nécessairement «significatives» au sens clinique du terme. Une différence entre les traitements qui est peu susceptible d'être due au hasard (une «différence statistiquement significative») peut en pratique avoir peu d'importance ou n'en avoir aucune.

Donc la mention «statistiquement significatif» indique si la différence entre un médicament et un placebo, par exemple, pourrait n'être due qu'au hasard. Cela signifie qu'il est improbable qu'une différence aussi importante que celle observée ait pu être provoquée uniquement par le hasard. Les statisticiens utilisent des niveaux standard d'«improbabilité». Généralement, ils utilisent le terme significatif pour le niveau de 5% (parfois écrit  $p = 0,05$ ). Dans ce cas, on dit qu'une différence est «significative», car elle a une probabilité inférieure à 1 sur 20 de survenir si tout repose uniquement sur le hasard.»

### Une seule étude est-elle suffisante ?

Une étude unique fournit rarement assez de preuves pour orienter des choix de traitement en matière de soins de santé. C'est pourquoi, les évaluations des avantages respectifs de traitements alternatifs doivent se fonder sur des revues systématiques de toutes les preuves fiables pertinentes.

Les essais contrôlés de traitements impliquent d'examiner systématiquement toutes les preuves fiables pertinentes afin de déterminer ce qui est déjà connu, que ce soit par les recherches chez l'animal ou d'autres recherches de laboratoire, par l'intermédiaire des volontaires sains chez

lesquels de nouveaux médicaments sont parfois testés ou par les recherches antérieures portant sur des patients.

Si cette étape est ignorée ou réalisée de façon incorrecte, les conséquences peuvent être graves, les patients en général, ainsi que les participants aux recherches, peuvent souffrir et parfois mourir inutilement et de précieuses ressources, tant pour les soins de santé que pour la recherche, seront gaspillées.

**Pour en savoir plus et accéder à des formations**  
[www.training.cochrane.org/essentials](http://www.training.cochrane.org/essentials)

The screenshot shows the Cochrane Training Evidence Essentials website. At the top, there is a navigation bar with links for 'Englisch', 'Deutsch', 'Contact', 'Cochrane.org', and 'Cochrane Community'. Below this is a search bar and a navigation menu with 'Online learning', 'Learning events', 'Guides and handbooks', 'Trainers' Hub', and 'Log in'. The main content area is titled 'Evidence Essentials' and features a welcome message: 'Welcome to Cochrane Evidence Essentials. Cochrane Evidence Essentials is a free online resource offering an introduction to health evidence, and how to use it to make informed health choices. More information about this resource'. Below the welcome message are four module cards, each with a thumbnail image, a title, a brief description, and a duration. Module 1: Evidence-based medicine (30 min), Module 2: Randomized controlled trials (45 min), Module 3: Introduction to systematic reviews (45 min), and Module 4: Understanding and using systematic reviews (45 min). Each module card also includes a 'Login required' icon.



**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<sup>e</sup> 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.



## Dernière ligne droite pour «CON-VINCE»: le suivi annuel un an après le lancement de l'étude



Initialement lancée en avril 2020 sous l'égide de la Taskforce COVID-19 de Research Luxembourg, l'étude CON-VINCE<sup>1</sup> vise à évaluer la prévalence et la dynamique de la propagation de la COVID-19 au sein de la population luxembourgeoise, avec un focus particulier sur les individus asymptomatiques et légèrement symptomatiques. Le suivi annuel des participants à CON-VINCE a démarré en avril 2021, environ un an après la première série de visites lors de leur inclusion dans l'étude. Cette dernière phase de dépistage fournira un aperçu complet de l'évolution et de la transmission de la maladie sur une période prolongée, en particulier d'un point de vue immunologique. Les résultats préliminaires de cette phase sont prévus pour fin juin 2021.

Sous la direction du Professeur Rejko Krüger, directeur de *Transversal Translational Medicine* (TTM) au *Luxembourg Institute of Health* (LIH)<sup>2</sup>, CON-VINCE vise à détecter les porteurs asymptomatiques et légèrement symptomatiques (oligosymptomatiques) en testant un panel de plus de 1.800 individus, représentatifs de la population luxembourgeoise, pour la présence du virus SARS-CoV-2 et en les monitorant pendant 12 mois à travers une série de visites de suivi.

Le dépistage de suivi annuel dans le cadre du projet a débuté le 19 avril et se déroulera jusqu'à début juin.

Comme pour les suivis précédents, tous les participants sont soumis à un prélèvement nasopharyngé. Des échantillons de sang et de selles sont

également prélevés dans le cadre de ces dernières visites de suivi, avec le soutien des laboratoires Ketterthill, Laboratoires Réunis, BioneXt Lab, du LIH et du Laboratoire National de Santé (LNS) en tant que partenaires associés. Le prélèvement biologique est complété par la collecte d'informations supplémentaires sur les mesures de confinement et sur la vaccination, à travers de brefs questionnaires de suivi.

«D'un point de vue opérationnel, les participants sont invités à remplir le questionnaire fourni par notre part-

naire TNS-Ilres. Une fois ce formulaire complété, ils reçoivent un bon pour le prélèvement d'échantillons dans l'un de nos laboratoires partenaires. Les échantillons collectés sont ensuite envoyés à l'*Integrated Biobank of Luxembourg* (IBBL) pour analyse et stockage», explique le Professeur Rejko Krüger, coordinateur de CON-VINCE.

Plus précisément, les écouvillons nasopharyngés collectés sont analysés à travers un test PCR pour détecter la présence du virus SARS-CoV-2, tandis

«Nous espérons obtenir des informations cruciales à partir de ce suivi annuel, notamment en ce qui concerne la durée de la réponse immunitaire au cours d'une année complète.»

que les échantillons sanguins sont testés pour la présence d'anticorps (tests sérologiques), afin d'évaluer si les participants ont développé une réponse immunitaire après exposition au virus ou suite à la vaccination.

«Nous espérons obtenir des informations cruciales à partir de ce suivi annuel, notamment en ce qui concerne la durée de la réponse immunitaire au cours d'une année complète. De plus, cette dernière visite nous permettra également d'analyser l'immunité cellulaire, nous donnant ainsi une vision plus complète de la réponse immunitaire globale contre le nouveau SARS-CoV-2», ajoute le Professeur Krüger.

«Pour cette raison, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à nos partenaires, et plus particulièrement aux laboratoires de diagnostic et à TNS-Ilres, pour leur soutien constant et pour leur collaboration sans faille tout au long de cette dernière année, ainsi qu'à tous les volontaires qui ont accepté de participer à l'étude. Je



Traitement des échantillons sanguins à l'IBBL.

saisis cette occasion pour souligner à nouveau l'importance de leur participation continue, notamment dans le cadre de cette dernière phase de suivi, sans laquelle nous ne pourrions pas générer des données et des résultats de recherche significatifs pour les patients et pour la population en général», conclut-il.

Les résultats préliminaires de cette phase de suivi sont attendus pour fin juin. ■

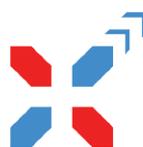
#### Références:

1. "COvid-19 National survey for assessing Viral spread by Non-affected CarriErs".
2. Les affiliations supplémentaires du Professeur Krüger sont comme suit: président et directeur de PEARL; Neurosciences clinique et expérimentale, Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB), Université du Luxembourg; Coordinateur National Center for Excellence in Research – Parkinson's disease (NCER-PD), Parkinson Research Clinic, Centre Hospitalier de Luxembourg.

«Cette dernière visite nous permettra d'analyser l'immunité cellulaire, nous donnant ainsi une vision plus complète de la réponse immunitaire globale contre le nouveau SARS-CoV-2.»

## À propos de CON-VINCE

CON-VINCE a été lancé en avril 2020 sous l'égide de la Taskforce COVID-19 de Research Luxembourg, afin d'aider à contenir la pandémie actuelle. En dépistant un panel statistiquement représentatif de volontaires pour la présence du virus SARS-CoV-2, CON-VINCE vise à identifier les individus asymptomatiques et légèrement symptomatiques et à les suivre pendant une durée d'un an. Le but ultime de l'étude est de générer des données précises sur la prévalence et la transmission de la COVID-19 au sein de la population luxembourgeoise. CON-VINCE est mené par un consortium d'instituts de recherche luxembourgeois, dont le Luxembourg Institute of Health (LIH), l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL), le Luxembourg Centre for Systems Biomedicine (LCSB) de l'Université du Luxembourg et le Laboratoire National de Santé (LNS), avec le soutien de la société TNS-ILRES pour la sélection des participants et des laboratoires nationaux de diagnostic Ketterthill, Laboratoires Réunis et BioneXt Lab comme partenaires associés pour le prélèvement d'échantillons. L'étude est cofinancée par le Fonds national de la recherche (FNR) pour un montant de 1,4 million d'euros et par la Fondation André Losch à travers un engagement financier de 800 000 euros.



**RESEARCH  
LUXEMBOURG**

# La première pose de prothèse totale de cheville Quantum™ a eu lieu à l'Hôpital Kirchberg

Le concept Quantum™ propose une nouvelle vision du remplacement total de la cheville. Il fournit une solution moderne basée sur une planification optimale, avec une large gamme d'implants pour la chirurgie primaire de haute qualité et une révision optimisée. Revenons plus en détails avec le Dr Pit Putzeys, chirurgien orthopédique aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS), qui fut l'un des protagonistes du projet.

Céline Buldgen

«Obtenir le feu vert de la FDA (Food and Drug Administration, USA) en octobre 2020 et plus récemment de la Commission européenne pour la mise sur le marché d'un nouvel implant orthopédique fut un énorme challenge. Les normes administratives sont devenues de plus en plus strictes, notamment en Europe. La charge administrative du marquage CE dépasse les exigences légitimes de la FDA. In2Bones, une firme française, a relevé ce défi en collaboration avec un groupe de quatre chirurgiens «designers» européens et d'un ingénieur belge, dont je fais partie. Il a fallu 4 ans et demi pour concrétiser ce projet unique.», nous explique le Dr Pit Putzeys.

La première pose de prothèse totale de cheville Quantum™ fabriquée par la société In2Bones basée près de

Lyon a eu lieu le 30 mars 2021 à l'Hôpital Kirchberg. Cette opération, une première à Luxembourg, a été réalisée avec l'équipe du Dr Pit Putzeys, chirurgien orthopédique aux HRS (Groupe Ortholux) et du Dr Thibaut Leemrijse, chirurgien orthopédique (Foot & Ankle Surgery Institute, Bruxelles), médecin consultant aux HRS. Dr Putzeys: «Les résultats sont très encourageants, et nous en sommes très fiers. Il faudra néanmoins attendre au moins 10 ans pour savoir si cette nouvelle prothèse Quantum™ donne de meilleurs résultats ou des résultats équivalents par rapport aux prothèses qui sont déjà disponibles sur le marché depuis de nombreuses années. Il faut savoir que tout nouveau matériel innovant (implant...) en chirurgie orthopédique n'est pas forcément meilleur. Notre

plus grand défi a été d'assurer la précision et la reproductibilité qui garantissent le succès de la pose d'une prothèse. Actuellement, nous sommes encore en train d'observer, d'analyser et d'apporter les améliorations nécessaires à cette nouvelle prothèse totale de cheville.»

## Des sessions de mise au point au MTC

La prothèse totale de cheville Quantum™ a été conçue grâce à l'expérience de 4 chirurgiens orthopédiques européens (Pit Putzeys, MD, Luxembourg, Thibaut Leemrijse, MD, Belgique, Jean-Luc Besse, MD, France, Per-Henrik Agren, MD, Suède) et d'un ingénieur (Laurent Paul, Belgique).

Les installations du Medical Training Center (MTC), qui est situé à l'Hôpital Kirchberg (HRS), ont permis aux chirurgiens «designers» et à l'entreprise In2Bones d'effectuer de nombreux tests préliminaires sur des

«Dans le concept Quantum™, la biomécanique du pied a été prise en compte pour améliorer l'ajustement et la fonctionnalité de l'implant.»

Dr Pit Putzeys

pièces anatomiques durant plus de 4 ans. «L'opportunité d'effectuer une analyse CT-scan en pré et post-opératoire, les instruments spécifiques à chaque patient et le calcul du degré de précision, de reproductibilité et de la courbe d'apprentissage du MTC était une occasion unique de recueillir l'expérience de tous les contributeurs pour terminer cet ambitieux projet.», nous explique le Dr Putzeys. «Par ce projet international unique, nous sommes heureux de montrer l'intérêt des Hôpitaux Robert Schuman pour la recherche et l'innovation.», ajoute-t-il.

## La prothèse Quantum™

La prothèse totale de cheville Quantum™ est une prothèse de cheville semi-contrainte à 2 composants, disponible en différentes tailles et modèles. Cette prothèse est la première du genre à offrir un système complet de cheville comprenant des solutions pour la chirurgie primaire et la révision dans la même gamme de produits, un logiciel de planification basé sur le Web (permettant aux chirurgiens d'ajuster la position de l'implant en fonction de l'état clinique du patient),

une instrumentation spécifique au patient pour le tibia et le talus avec des guides de résection intégrés et un ensemble d'instruments modernes dédié à cette chirurgie.

## Les objectifs de la prothèse

Le système de prothèse totale de cheville Quantum™ associé à ces instruments personnalisés, vise à réduire les fractures péri prothétiques par descellement aseptique, la destruction du tissu osseux, les erreurs techniques dues à une longue courbe d'apprentissage, les raideurs ainsi que le nombre croissant de procédures de révision totale de la cheville. Ce nouveau système de prothèse totale de cheville a également été conçu pour permettre aux chirurgiens non expérimentés d'avoir des résultats plus précis et reproductibles. Le Dr Putzeys commente: «Les objectifs poursuivis par la prothèse totale de cheville Quantum™ sont d'améliorer la flexion dorsale et plantaire, le positionnement de l'implant basé sur l'anatomie du patient et la stabilité de l'implant tibial. Il faut savoir que le système de prothèse totale de cheville Quantum™ a été conçu

avec une instrumentation Orthoplanify™ spécifique au patient (PSI). Un modèle 3D de l'anatomie du patient est réalisé sur base d'un scanner de la cheville du patient. Cette modélisation en 3D permet aux chirurgiens de faire une planification tri-dimensionnelle du pied sur les plans frontal, sagittal et axial. Les chirurgiens ont accès à un outil de planification en ligne avec un contrôle total sur le repositionnement osseux et le positionnement des implants en fonction de l'état clinique du patient. Après l'évaluation et la validation du chirurgien, les guides de forage et de coupe spécifiques au patient seront imprimés en 3D pour la chirurgie. Les guides imprimés en 3D utilisés en chirurgie enregistrent plusieurs étapes et permettent des coupes osseuses de précision. »

## Au coeur de la révolution numérique

Le projet Quantum™ utilise des technologies innovantes telles que la modélisation et la simulation informatiques (CM&S), déjà largement mises en œuvre dans diverses industries telles que l'aéronautique et l'automobile.

## L'instrumentalisation Orthoplanify™ spécifique au patient (PSI) dans le concept Quantum™: un choix judicieux

Les avantages sont majeurs et nombreux:

- Solution personnalisée spécifique au patient.
- Rayonnement peropératoire minimal, selon les besoins de la chirurgie.
- Emballage d'instrumentation minimal.
- Coût de stérilisation minimal, en fournissant une solution optimale de petite taille.
- Concentration des besoins sur la bonne taille d'implant.

Dr Putzeys: «Le TAR est une intervention rapide, précise et faite sur une petite surface. La PSI est donc désormais en concurrence avec la chirurgie robotique, bien que la taille du marché et les restrictions économiques limitent la propagation du dernier. La PSI, en revanche, a un intérêt économique considérable, puisqu'elle réduit certains frais



de procédure. De plus, le logiciel permet une visualisation prédictive de la position des implants. Il est dès lors exceptionnel de pouvoir projeter en préopératoire les éventuels conflits non visualisés en per- ou postopératoire, malgré le contrôle radioscopique.»

L'implantation de la prothèse totale de cheville Quantum™ nécessite un bilan radiologique précis (CT-scan + parfois IRM) et des données cliniques comme dans la chirurgie de remplacement de la cheville classique.

bile et qui commencent tout juste à être appliquées dans le domaine de la santé. Dr Putzeys: «Il génère déjà des jumeaux numériques. L'utilisation d'une prothèse in silico sur un patient virtuel avant de l'implanter sur l'homme permettra certainement des avancées dans l'implantation personnalisée, le positionnement et la validation prédictive de la position idéale de l'implant. Différents projets se concentrent ainsi sur la validation virtuelle de la tension ligamentaire et de la mécanique de la cheville selon une position virtuelle idéale. De nombreuses études de validation fourniront sans aucun doute des données quantitatives et qualitatives pour optimiser et valider la prise de décision thérapeutique au niveau de la cheville. Le concept Quantum™ a déjà fait ce saut dans le monde numérique, offrant une solution moderne aux patients et aux chirurgiens.»

## Peu d'indications et une chirurgie complexe

L'arthrose de la cheville est une maladie chronique courante caractérisée par une dégénérescence articulaire progressive, une douleur intense et un handicap. Environ 1% des adultes dans le monde vivent avec une arthrose symptomatique de la cheville. La chirurgie est généralement préconisée en cas d'échec du traitement médical de première intention (aides à la marche, physiothérapie, orthèses, viscosupplémentation), lorsque la déficience fonctionnelle nuit à la qualité de vie du patient. Historiquement, l'arthrodèse était devenue le gold standard en termes de stratégie thérapeutique, avec des résultats montrant un soulagement de la douleur et une survie à long terme. La fusion des os de la cheville limite cependant les activités professionnelles et de loisirs. Elle conduit également à une dégénérescence des articulations adjacentes, probablement en raison d'une charge mécanique modifiée suite à l'altération fonctionnelle de la cheville.



De gauche à droite: Dr Pit Putzeys, Dr Thibaut Leemrijse, Eric Fourcault CEO In2Bones (Ecully), Clément Stevens Assistant médecin, Julien Faure Chef de produit cheville In2Bones.

L'arthroplastie de la cheville permet quant à elle de conserver l'amplitude des mouvements préopératoires, d'améliorer la démarche et de protéger les articulations adjacentes. Dr Putzeys: «Le remplacement total de la cheville (TAR) a été introduit dans les années 1970 comme une alternative à l'arthrodèse. Cependant, la conception initiale de la prothèse à 2 composants a donné de mauvais résultats. Des modèles avec un palier mobile à 3 composants - se rapprochant de l'anatomie de la cheville - ont quant à eux donné de meilleurs résultats à moyen terme, ce qui a permis d'augmenter l'intérêt pour le TAR. Les principales indications du TAR sont l'arthrose primaire, l'arthrose post-traumatique, et la pathologie inflammatoire. Si le remplacement total de la cheville est une intervention de plus en plus courante dans le monde, elle reste cependant peu pratiquée au Luxembourg. Seulement une quinzaine d'interventions de prothèse totale de cheville sont programmées dans notre pays, et seulement 14% des chirurgiens réalisent plus de 4 remplacement de cheville totale par an.» Il ajoute: «La survie des arthroplasties et les performances à long terme doivent encore être améliorées. La survie à 10 ans d'une prothèse totale de cheville est de seulement 70%, alors que, pour les prothèses totales de

hanche ou du genou, ce pourcentage s'élève à plus de 90%. Pourquoi cette différence ? D'une part, la chirurgie de la cheville est assez complexe, de telle sorte que de nombreux besoins cliniques ne sont pas encore satisfaits à l'heure d'aujourd'hui. D'autre part, la cheville est l'une des articulations les plus complexes du corps humain.»

Plusieurs raisons expliquent le fait que la chirurgie de la cheville soit différente de celle de la hanche et du genou:

- L'astragale présente une vascularisation particulière.
- La cheville doit pouvoir supporter jusqu'à 6 fois le poids de son corps à chaque pas. De plus, les surfaces osseuses sont très petites, les contraintes sur la cheville sont donc très importantes.
- Le rôle particulier joué par le péroné.
- Les insertions ligamentaires qui limitent le mouvement.

Toutes ces particularités doivent être prises en compte dans le TAR. L'objectif final est d'obtenir un plantigrade indolore, un équilibre du pied avec une cheville mobile et stable. ■

Sources:

- T. Leemrijse et al., The Quantum™ Total Ankle Prosthesis, p235-269
- [www.hopitauxschuman.lu/fr/premiere-pose-de-prothese-totale-de-cheville/](http://www.hopitauxschuman.lu/fr/premiere-pose-de-prothese-totale-de-cheville/)





## ECO 2021 28<sup>TH</sup> EUROPEAN CONGRESS ON OBESITY

- 41 La chirurgie bariatrique est associée à une réduction du risque de développer des cataractes
- 42 Détresse émotionnelle des parents associée à une surcharge pondérale et à un gain de masse adipeuse chez l'enfant
- 43 Le taux d'obésité infantile demeure extrêmement élevé dans certains pays européens
- 44 Les personnes dont l'IMC est supérieur à la normale sont plus susceptibles d'être positives au SARS-CoV-2

# COVID-19: l'obésité abdominale est un facteur prédictif clé de la sévérité de la radiographie du thorax

*L'obésité abdominale est un meilleur facteur prédictif de la sévérité des résultats de radiographie du thorax (Chest X-Ray, CXR) que l'obésité basée sur l'indice de masse corporelle (IMC) chez les patients hospitalisés atteints de la maladie à coronavirus 2019 (COVID-19).*

Pavankumar Kamat

## Pourquoi est-ce important?

Il existe de nouvelles données probantes concernant le fait que l'obésité soit un facteur de risque de résultats sévères dans le cadre de la COVID-19.

## Méthodologie

Une étude de cohorte rétrospective a analysé les données concernant 215 patients hospitalisés atteints de COVID-19 confirmé, ayant obtenu des images de radiographie du thorax optimales.

Un score de sévérité élevé de la radiographie du thorax était défini comme un score supérieur ou égal à 8.

Financement: ministère italien de la Santé.

## Principaux résultats

Les patients avec une obésité abdominale ont présenté des scores de sévérité de la radiographie du thorax significativement plus élevés ( $P < 0,001$ ) et des taux plus élevés de score de sévérité de la radiographie du thorax supérieur ou égal à 8 ( $P = 0,001$ ), comparativement à ceux sans obésité abdominale.

Le tour de taille ( $r = 0,43$ ;  $P < 0,001$ ) et le rapport tour de taille/taille ( $r = 0,41$ ;  $P < 0,001$ ) étaient plus fortement corrélés avec le score de sévérité de la

radiographie du thorax que l'IMC ( $r = 0,17$ ;  $P = 0,012$ ).

Les facteurs prédictifs indépendants d'un score de sévérité de la radiographie du thorax élevé identifiés dans le cadre d'une analyse multivariée étaient l'obésité abdominale (rapport de risque [RR]: 1,75;  $P < 0,001$ ), l'asthme bronchique (RR: 1,73;  $P = 0,026$ ) et la saturation en oxygène à l'admission (RR: 0,96;  $P < 0,001$ ).

## Limites

Il s'agissait d'une étude rétrospective. L'étude était monocentrique. L'échantillon était de petite taille. ■

## Référence:

Basilico S et al. Abdominal obesity phenotype predicts COVID-19 chest x-ray severity score better than general obesity. Eposter EP1-36. Presented at the European Congress on Obesity (ECO) 2021 on 10-13 May 2021.



## La chirurgie bariatrique est associée à une réduction du risque de développer des cataractes

*Une perte de poids importante grâce à une chirurgie bariatrique, en particulier avant l'âge de 60 ans, est associée à une réduction du risque de développer des cataractes oculaires.*

### Pourquoi est-ce important?

Les données probantes antérieures soulignaient que le surpoids et l'obésité étaient des facteurs de risque potentiels de développement de cataractes.

### Etude de cohorte populationnelle

Les chercheurs ont mené une étude de cohorte populationnelle à partir de données provenant des registres na-

tionaux suédois des soins de santé.

Des patients (âgés de 40 à 79 ans) ayant fait l'objet d'une chirurgie bariatrique (n = 22 560) ont été appariés à des patients obèses qui n'avaient fait l'objet d'aucune intervention chirurgicale (groupe non exposé; n = 35 523).

La durée moyenne du suivi était de 6,5 ans.

Financement: aucun financement n'a été communiqué.

### Principaux résultats

1.151 et 2.316 cas de cataracte ont été rapportés dans le groupe chirurgie bariatrique et le groupe non exposé, respectivement.

Le groupe chirurgie bariatrique présentait une réduction de 29% du risque de cataracte incidente, comparativement au groupe non exposé (rapport de risque [RR]: 0,71; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,66–0,76).

Le risque de cataracte dans le groupe chirurgie bariatrique, comparativement au groupe non exposé, augmentait avec l'âge.

Les patients âgés de 40 à 49 ans qui faisaient l'objet d'une chirurgie bariatrique présentaient le risque le plus faible de cataracte (RR: 0,52; IC à 95%: 0,44–0,75).

Chez les patients âgés de 60 ans et plus, l'effet bénéfique de la chirurgie bariatrique disparaissait, sans différence significative au niveau du risque de cataracte entre les groupes.

Le type de chirurgie bariatrique influençait également le risque de cataracte.

### Similitude

Les hommes et les femmes présentaient une réduction similaire du risque de cataracte après une chirurgie bariatrique.

### Limites

Il s'agit d'une étude observationnelle.

#### Référence:

Burkard T et al. The association between bariatric surgery and cataract: a cohort study from Swedish nationwide healthcare registries. Abstract AD14.04. Presented at the European Congress on Obesity (ECO) 2021 on 12 May 2021.

«Le surpoids et l'obésité sont des facteurs de risque potentiels de développement de cataractes.»

# Détresse émotionnelle des parents associée à une surcharge pondérale et à un gain de masse adipeuse chez l'enfant



La détresse émotionnelle maternelle et paternelle au cours des premières années de la vie d'un enfant est associée à une augmentation accélérée de l'indice de masse corporelle (IMC) et de l'indice de masse grasseuse (IMG) entre 5 et 14 ans.

de l'IMG chez les filles (IMC:  $\beta = 0,08$ ; IC à 95%: 0,03–0,12; et IMG:  $\beta = 0,06$ ; IC à 95%: 0,02–0,10).

## Pourquoi est-ce important?

Environ un tiers des enfants au Royaume-Uni vivent avec au moins un parent souffrant d'une détresse émotionnelle significative. En outre, plus d'un tiers des enfants au Royaume-Uni sont en surpoids ou obèses à l'âge de 10 ans.

## Méthodologie

Les données de l'étude de cohorte *Millennium*, menée au Royaume-Uni et ayant inclus 19.000 familles et enfants nés entre 2000 et 2002, ont été analysées.

Les données autodéclarées concernant la détresse parentale ont été recueillies lorsque les enfants avaient 9 mois et 3 ans, à l'aide de l'échelle d'évaluation du malaise à 9 items de Rutter.

L'IMC et l'IMG ont été modélisés de 5 à 14 ans.

Financement: Conseil britannique pour la recherche économique et sociale.

## Principaux résultats

### À 9 mois

La détresse chez la mère était associée à des élévations plus prononcées des trajectoires de l'IMC et de l'IMG entre 5 et 14 ans chez les filles (IMC:  $\beta = 0,06$ ; intervalle de confiance [IC] à 95%: 0,01–0,11; et IMG:  $\beta = 0,04$ ; IC à 95%: 0,00–0,08).

La détresse chez le père était associée à des élévations plus prononcées des trajectoires de l'IMC et de l'IMG à la fois chez:

- les filles (IMC:  $\beta = 0,06$ ; IC à 95%: 0,00–0,12; IMG:  $\beta = 0,05$ ; IC à 95%: -0,02 à 0,10); et
- les garçons (IMC:  $\beta = 0,09$ ; IC à 95%: 0,03–0,15; IMG:  $\beta = 0,06$ ; IC à 95%: 0,01–0,10).

### À 3 ans

Une détresse «modérée» chez la mère était associée à des élévations plus prononcées des trajectoires de l'IMC et

La détresse parentale n'était pas associée aux trajectoires de l'IMC ou de l'IMG chez les garçons.

## Limites

Seules des familles biparentales ont été incluses.

Les participants étaient principalement d'origine ethnique blanche.

## Commentaire d'expert

L'auteure principale, Kristiane Tommerup du Collège universitaire de Londres (*University College London*), a déclaré dans un communiqué de presse: «Nos résultats soulignent qu'un manque de soutien social, mental et socio-économique à la disposition des parents pourrait avoir des implications à long terme sur la santé de leurs enfants.» ■

### Référence:

Tommerup K et al. Maternal and Paternal Distress in Early Childhood and Child Adiposity Trajectories: Evidence from the Millennium Cohort Study. Abstract AD04.03. Presented at the European Congress on Obesity (ECO) 2021 on 11 May 2021.

# Le taux d'obésité infantile demeure extrêmement élevé dans certains pays européens

D'après le nouveau rapport de l'Initiative de surveillance de l'obésité infantile (Childhood Obesity Surveillance Initiative, COSI) en Europe de l'Organisation mondiale de la Santé (OMS), certains pays européens, en particulier autour de la Méditerranée, continuent de présenter un taux élevé d'obésité infantile.

Dans ces pays, le surpoids ou l'obésité touchent un enfant sur trois entre 6 et 9 ans.

## Méthodologie

Des données provenant de 36 pays ayant participé au quatrième cycle de collecte de données (2015 - 2017), impliquant environ 250.000 enfants ayant l'âge d'aller à l'école primaire, ont été analysées.

## Principaux résultats

Dans l'ensemble, la prévalence du surpoids (y compris l'obésité) était de 29% chez les garçons et de 27% chez les filles âgés de 6 à 9 ans, tandis que la prévalence de l'obésité seule était de 13% chez les garçons et de 9% chez les filles.

Les pays méditerranéens, notamment Chypre, la Grèce, l'Italie et l'Espagne, présentaient les taux les plus élevés de surpoids et d'obésité infantiles:

- 40% des garçons et des filles étaient en surpoids.
- 19%-24% des garçons et 14%-19% des filles étaient en obésité.

Les pays d'Asie centrale, notamment le Kirghizistan, le Tadjikistan et le Turkménistan, présentaient les taux les plus faibles de surpoids et d'obésité infantiles:

- 5%-12% des garçons et des filles étaient en surpoids, et moins de 5% en obésité.

Dans l'ensemble, environ 80% des enfants prenaient un petit-déjeuner tous les jours, environ 45% consommaient des fruits tous les jours, et environ 25% consommaient des légumes tous les jours.

La consommation fréquente de bonbons (27%) était plus prévalente que la consommation d'en-cas salés (14%).

Environ la moitié des enfants utilisaient des moyens de transport actifs,

comme la marche ou le vélo, pour aller et revenir de l'école.

La plupart des enfants passaient au moins une heure par jour à jouer à l'extérieur (taux compris entre 62% et 98% selon les pays). ■

Référence:

Joint session with WHO/Europe: Childhood obesity & launch Childhood Obesity Surveillance Initiative Report Round 4. Session. Presented at the European Congress on Obesity (ECO) 2021 on 11 May 2021.



**Saviez-vous que des symptômes cardiaques et non cardiaques peuvent se présenter chez les patients atteints d'amylose à transthyréteine ?<sup>1</sup>**

**Scannez le code et apprenez-en plus !**



210310 - March 2021. 1. Witteles RM, Bokhari S, Damy T, Elliott PM, Falk RH, Fine NM, Gospodinova M, Obici L, Rapezzi C, Garcia-Pavia P. Screening for Transthyretin Amyloid Cardiomyopathy in Everyday Practice. JACC Heart Fail. 2019 Aug;7(8):709-716.

www.amyloidoose.be/FR

# Les personnes dont l'IMC est supérieur à la normale sont plus susceptibles d'être positives au SARS-CoV-2

Un indice de masse corporelle (IMC) plus important est associé à une probabilité plus élevée d'être testé positif au SARS-CoV-2. Certaines comorbidités pourraient avoir une influence positive ou négative sur cette association.

## Pourquoi est-ce important?

De plus en plus de données probantes émergent concernant l'obésité, le risque de maladie à coronavirus 2019 (COVID-19) et ses complications.

## Méthodologie

Les chercheurs ont réalisé une analyse transversale de 26.030 patients au Centre médical Chaim Sheba, en Israël, qui ont fait l'objet d'un dépistage du SARS-CoV-2 au cours d'une période de 9 mois.

Financement: aucun financement n'a été communiqué.

## Principaux résultats

Les patients en surpoids (IMC: 25–29,9 kg/m<sup>2</sup>) présentaient un risque significativement plus élevé d'être testés positifs au SARS-CoV-2, comparativement aux patients de poids normal (rapport de cotes [RC]: 1,22; intervalle de confiance [IC] à 95%: 1,06–1,40).

De même, les patients obèses présentaient un risque significativement plus élevé d'être testés positifs au SARS-CoV-2, comparativement aux patients de poids normal:

- IMC de 30–34,9 kg/m<sup>2</sup>; RC de 1,27; IC à 95%: 1,07–1,50.
- IMC de 35–39,9 kg/m<sup>2</sup>; RC de 1,38; IC à 95%: 1,07–1,76.
- IMC d'au moins 40 kg/m<sup>2</sup>; RC de 1,86; IC à 95%: 1,25–2,67.

L'association entre l'IMC et la probabilité de test positif au SARS-CoV-2 persistait même après correction pour prendre en compte l'âge, le sexe et les comorbidités. Chaque augmentation de 1 kg/m<sup>2</sup> de l'IMC était associée à une augmentation de 2% du risque de test positif au

SARS-CoV-2.

Les comorbidités associées à une probabilité plus élevée de test positif étaient les suivantes:

- hypertension (RC: 5,80; IC à 95%: 4,97–6,76); et
- diabète sucré (RC: 1,30; IC à 95%: 1,10–1,52).

Les comorbidités associées à une probabilité moins élevée de test positif étaient les suivantes:

- antécédents d'accident vasculaire cérébral (RC: 0,61; IC à 95%: 0,46–0,78);
- cardiopathie ischémique (RC: 0,45; IC à 95%: 0,36–0,56); et
- insuffisance rénale chronique (RC: 0,55; IC à 95%: 0,35–0,84).

## Limites

L'étude était monocentrique. ■

Référence: Raz HM et al. Association between BMI and the risk of positive SARS-CoV-2 testing. Late-breaking poster 0409. Presented at the European Congress on Obesity (ECO) 2021 on 10 May 2021.



## Erratum

### JAK 3 versus JAK 2

Un lecteur attentif nous signale que dans notre édition d'avril 2021, rubrique CONGRESS, en page 22, une coquille s'est glissée dans la couverture du congrès BCR. Au paragraphe «Et dans la polyarthrite rhumatoïde», il faut lire «le filgotinib, un inhibiteur per os préférentiel de JAK1 (30x plus que JAK3)» [et non 30x plus que JAK2 comme indiqué erronément]. Par rapport à JAK2, le ratio est de 6,61.

## 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

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-4i<sup>1</sup>.



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MÉDICAMENT** Steglatro® 5 mg, comprimés pelliculés. Steglatro® 15 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 5 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertuglifozine (sous forme d'ertuglifozine-acide L-pyroglytamique). Excipient(s) à effet notable : Chaque comprimé contient 85 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Steglatro 5 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés roses, triangulaires, mesurant 6,4 x 6,6 mm, portant la mention « 701 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Comprimés pelliculés rouges, triangulaires, mesurant 8,0 x 9,4 mm, portant la mention « 702 » gravée sur une face et lisses sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Steglatro est indiqué chez les adultes diabétiques de type 2 âgés de 18 ans et plus, pour améliorer le contrôle glycémique, en complément du régime alimentaire et de l'exercice physique : en monothérapie chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance ou d'une contre-indication ; en association à d'autres médicaments pour le traitement du diabète. (Pour les résultats des études se rapportant aux associations et aux effets sur le contrôle de la glycémie, voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.1). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie La dose initiale recommandée est de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertuglifozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertuglifozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, une dose plus faible d'insuline ou du sécrétagogue d'insuline peut être requise pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 4.4, 4.5 et 4.8). Chez les patients présentant une déplétion volumique, il est recommandé de corriger cet état avant d'instaurer le traitement par l'ertuglifozine (voir rubrique 4.4). En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre cette dose dès qu'il s'en rend compte. Les patients ne doivent pas prendre une double dose de Steglatro le même jour. **Populations particulières Insuffisance rénale** Il est recommandé d'évaluer la fonction rénale avant de débuter le traitement par Steglatro et de le faire régulièrement par la suite (voir rubrique 4.4). L'initiation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé (DFGe) < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> 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 m<sup>2</sup> ou si le eGFR reste de façon persistante < 45 mL/min. Steglatro ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (IRT) ou sous dialyse, en raison du manque d'efficacité attendu chez ces patients. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertuglifozine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère et son utilisation n'est pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2).  **Sujets âgés (> 65 ans)** Aucune adaptation de la dose d'ertuglifozine n'est recommandée en fonction de l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en considération (voir rubriques 4.4 et 4.8). L'expérience avec Steglatro chez les patients âgés de > 75 ans est limitée.  **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertuglifozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.  **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour, au 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<sup>1</sup>; fréquent : Balanite à Candida et autres mycoses génitales de l'homme<sup>2</sup>; fréquence indéterminée : fasciite nécrosante du périnée (gangrène de Fournier)<sup>3</sup>.  **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : hypoglycémie<sup>4</sup>; rare : acidocétose diabétique<sup>5</sup>.  **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumique<sup>6</sup>; Affections du rein et des voies urinaires : fréquent : augmentation des mictions<sup>7</sup>; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie / diminution du taux de filtration glomérulaire<sup>8</sup>.  **Affections des organes de reproduction et du sein** : fréquent : prurit vulvovaginal.  **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif<sup>9</sup>.  **Investigations** : fréquent : lipides sériques modifiés<sup>10</sup>, hémoglobine augmentée<sup>11</sup>, urée sanguine augmentée<sup>12</sup>. \* Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. <sup>1</sup> Incluant : pollakiurie, impériose mictionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et nycturie. <sup>2</sup> Incluant : soif et polydipsie. <sup>3</sup> 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%). <sup>13</sup> La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine > 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertuglifozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,9% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%).  **Description de certains effets indésirables**  **Déplétion volumique** L'ertuglifozine induit une diurèse osmotique, qui peut réduire le volume intravasculaire et entraîner des effets indésirables liés à la déplétion volumique. Dans l'ensemble des études contrôlées versus placebo, l'incidence de survenue des événements indésirables liés à une déplétion volumique (déshydratation, étourdissements postaux, pré-syncope, syncope, hypotension et hypotension orthostatique) était faible (< 2%) et n'était pas particulièrement différente entre les groupes ertuglifozine et placebo. Dans les analyses en sous-groupe de l'ensemble plus vaste des études de Phase 3, l'incidence de survenue des déplétions volumiques était plus élevée chez les patients ayant un DFGe < 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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 m<sup>2</sup>, 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, Tel : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 31, e-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5582, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.eta.lu. Lien pour le formulaire http://www.sante.public.lu/fr/po-que-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.  **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<sub>1c</sub>: 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

# Les euphémismes en médecine

«Diekirch. - Depuis quelque temps une méchante maladie règne parmi les enfants de notre ville. Après plusieurs jours de malaise, la fièvre accompagnée de maux de tête les saisit et le cou commence à enfler. Plusieurs décès se sont déjà produits» (*L'Indépendance luxembourgeoise*, 20 décembre 1894).

Dr Henri Kugener

Le rédacteur, au lieu de nous communiquer le nom de la maladie, préfère la désigner comme «méchante» – un cas classique d'euphémisme. Derrière l'imprécision voulue ou non, se cachent, en fait, une série de maladies dangereuses comme la diphtérie, la grippe et autres:

„Diekirch. (...) Unter den hiesigen Kindern ist die Diphteritis ausgebrochen: in 14 Tagen hat diese böse Krankheit schon 5 Opfer gefordert“ (*Obermosel-Zeitung*, 20 février 1899). „Itzig, 12. Februar. Influenza. In unserer Ortschaft sind viele Leute mit der Influenza behaftet. Auch bei den Kindern herrscht die böse Krankheit so arg, daß vorige Woche 17 bis 20 Kinder in den Schulen fehlten“ (*Obermosel-Zeitung*, 14 février 1905).

Un écrivain prudent et honteux désigne la maladie non pas par son vrai nom médical, mais d'après les symptômes qu'elle cause: la grande gratte pour parler de la gale, la chaude-pisse pour désigner la gonorrhée, la trem-

blotte pour ne pas parler ouvertement de parkinsonisme. La picotte désignait la varicelle, la consommation la tuberculose qui consumait le corps par amaigrissement et dépérissement progressifs jusqu'à l'épuisement terminal.

Par «maladies secrètes» on entendait les maladies sexuellement transmissibles. «Arrestation. Lundi dernier, la police arrêta une jeune fille de Beidweiler qui se disait être à la recherche d'une place. Comme ses allures étaient assez louches et qu'elle paraissait être malade, elle fut visitée par un médecin de la ville, qui constata une grave maladie secrète. Conduite au Grund, elle a succombé à son mal, le lendemain» (*L'Indépendance luxembourgeoise*, 1<sup>er</sup> juillet 1897). La maladie «secrète» désignait une maladie vénérienne, gonorrhée ou syphilis. Une clinique des maladies vénériennes faisait partie des prisons du Grund depuis 1894.

Une série de maladies prirent le nom d'un saint protecteur: le mal sacré ou



L'instituteur Lämpel, dans: Wilhelm Busch, Max et Moritz.

«de saint Jean» ou «de saint Leu» (épilepsie), «de saint Fiacre» (hémorroïdes), «de saint Lazare» (lèpre), le feu «de saint Antoine» (ergotisme). Le mal de saint Jean (lux. Gehanskränckt) désignait la coqueluche...

Ne pas appeler quelque chose par son vrai nom, une technique vieille comme le monde. La «longue et cruelle maladie» désigne couramment le cancer. Les avis de décès appellent ces maladies «inexorables», sans pitié.

Utiliser un mot «contournant» le nom scientifique propre à la maladie vous met à l'abri du mal, empêche qu'il ne se transmette. Gare à nos ancêtres s'ils utilisaient le mot de «peste» - ils l'avaient déjà contractée ou presque.

«Dans la conception magique du monde, le nom n'est pas un symbole d'un être, mais sa partie intégrale. En prononçant le nom de la chose on touche la chose elle-même» (Stanislas Widlak, *L'Interdiction linguistique en français d'aujourd'hui*, Revue belge

«Utiliser un mot «contournant» le nom scientifique propre à la maladie vous met à l'abri du mal, empêche qu'il ne se transmette.»

de Philologie et d'Histoire, 1965 43-3 p.938).

„Aufgrund der Furcht vor der Krankheit meinte man, daß die Pest nicht ange-redet werden dürfe, auch soll man es vermeiden, von ihr zu reden, jedenfalls ihren wahren Namen nicht ausspre-chen, sondern eine Umschreibung an-wenden“ (Erich Woehlkens, Pest und Ruhr im 16. und 17. Jahrhundert, Beck-Verlag, Uelzen 1954 p.22).

Nos aïeux préféraient alors parler du «grosse Sterben» - de la grande mortalité. Ce stratagème présente une certaine analogie avec la manique que la cuisinière utilise pour saisir la marmite chaude afin de ne pas se brûler les doigts.

## Evitez les mots corrects!

Dans un grand nombre de sociétés le nom du souverain est tabou, comme le prénom des «Parteigenossen» sous l'occupation allemande de 1940/45: „Hier erwächst Ihnen, Parteigenosse Hengst, als Verwaltungskommissar eine schöne und dankbare Aufgabe“ (Obermosel-Zeitung, 15 août 1940) alors que tout le monde savait que le Parteigenosse s'appelait Richard.

Le patient ressent la même gêne face à son toubib et n'utilise que rarement le nom de famille en s'adressant à celui-ci, préférant s'adresser «à son docteur».

Les tabous nous entourent du matin au soir et enrichissent le langage d'une multitude de mots fleuris: à commencer par les organes sexuels. La fougoune, la zézette, la choupinette, la nénéte désignent le vagin. La vulve (lux. «Spléck», «Gemaach») se voit la plupart du temps appelée elle aussi par un nom «de fortune» comme berlingot, choune, cramouille, craque, craquette, fendasse, frifri, baba, abricot. Mais aussi motte, touffe, chatte, minette ou minet en rapport avec la pilosité.



L'expression «Souffler la veilleuse» renvoie à l'idée d'obscurité totale. La veilleuse est en effet une petite lampe dont l'éclat n'empêche pas de dormir. Souffler sur la veilleuse plonge ainsi le lieu dans une obscurité totale qui symbolise la fin des fins, soit la mort.

Le sexe fort n'échappe pas au phénomène: les organes masculins (lux. «Gemaach») comprenant scrotum (lux. «Klo'tesaak» ou «Huedesaak») et pénis (lux. «Glidd») sont rarement appelés comme tels. Le pénis est appelé couramment «zizi» ou «quéquette».

«On évite souvent de se servir des mots «enceinte» et «grosse», en leur substituant d'autres termes, plus solennels, plus mystérieux et en les prononçant souvent à voix basse et avec un air particulièrement sérieux» (Widlak, op. cit. p.935).

Un malade ne meurt que rarement - il souffle la veilleuse, il trépassé, il succombe à sa maladie ou il casse sa pipe.

Les occupations les plus simples de la vie quotidienne n'échappent pas au phénomène: „e mecht èng Musel, èng Miselchen“ (Ons Hémecht, 1<sup>er</sup> août 1910).

Une fausse étymologie: le terme de «Misseli» ou «Misselchen» des Luxembourgeois pour désigner l'urination, ce terme ne dérive pas (!) de

la «petite Moselle» resp. de «Musel», mais bien de l'allemand moyenâgeux «mes» pour l'urine. La «gro'ss Kommissio'n» - un terme repris du français «grosse commission» désigne la défécation - est un vrai euphémisme par contre: on prétend faire de grands achats au lieu d'avouer qu'on se débarrasse de ses selles ...

## Epilogue

Surtout n'appellez pas les choses de leur vrai nom. Les événements sexuels les plus courants veulent qu'on évite de prononcer leur vrai nom: „naas drémen“ pour le fait d'avoir une pollution nocturne; le mot de «mens-trues» est régulièrement remplacé par «les douleurs», «les règles», «les mois», «l'indisposition», «l'in-commodité», les «mauvais jours» ou «avoir ses anglaises» - une façon bien française pour asséner un vilain coup aux rivaux traditionnels d'outre-manche.

La femme luxembourgeoise reprenant cette vision dit que „t'Englänner sin am Häus“ ou, si elle se veut politiquement correcte, qu'elle a «sa ker-messe». ■



## Patrimoine

### Château de Bourscheid

Le plus grand château du Luxembourg offre une vue imprenable sur le paysage vallonné. Profitez simultanément du panorama et de l'histoire lorsque vous visitez le château de Bourscheid. L'impressionnante muraille de la forteresse est flanquée de six tours gothiques. Mettez-vous dans la peau d'une damoiselle ou d'un chevalier et laissez votre regard vagabonder sur le majestueux paysage. Le soir, le bâtiment est illuminé et crée une atmosphère unique. A faire ou à refaire... [www.castle-bourscheid.lu](http://www.castle-bourscheid.lu)

## Expo

### Enfin seules

À travers un ensemble de photographies provenant de tous les continents et couvrant une large période, du milieu du XIX<sup>e</sup> siècle jusqu'aux années 1970, *Enfin seules* pose un regard inédit sur le monde végétal dans toute sa diversité. Les photographies présentées, qui reflètent l'éclectisme de la collection, dressent le portrait d'un monde où toute vie animale aurait disparu de la Terre.

*Enfin seules* est conçue comme un environnement immersif qui converge vers un espace central, assimilable à une « averne ». Des images florales, des champignons, des troncs d'arbres, des fougères, des stalagmites ou des aurores boréales investissent l'ensemble des murs de la galerie. Ces pa-



© José Maria Serr/Free Study, c. 1910-1920/Courtesy Archive of Modern Conflict

noramas de plantes, de roches et de lumières servent de toile de fond à une sélection de photographies historiques et récentes, aux techniques et procédés divers. Au sein de l'exposition, des images d'artistes et de photographes de renom, de personnalités issues de différents champs disciplinaires, tels que la botanique, l'astronomie, les mathématiques ou la science, figurent ainsi aux côtés de celles d'amateurs enthousiastes ou d'anonymes.

**Expo jusqu'au 19 septembre 2021.**  
[www.mudam.lu](http://www.mudam.lu)

## Visite guidée

### Promenade UNESCO

La promenade UNESCO vous fera découvrir dans un environnement naturel saisissant les vestiges impressionnants des fortifications et des vieux quartiers de la ville qui figurent depuis 1994 sur la liste du patrimoine mondial de l'UNESCO. Vous comprendrez le rôle important que joue la ville

dans l'histoire européenne. Partant de la Place de la Constitution, la promenade passe à mi-hauteur des fortifications par le parc de la Pétrusse, la Corniche («le plus beau balcon de l'Europe»), les remparts et traverse ensuite la vieille ville.

**Départ Luxembourg City Tourist Office, Place Guillaume II -**  
**Durée 2 heures -**  
[www.luxembourg-city.com](http://www.luxembourg-city.com)

## Nouveauté

### Le Cocoon Village

Le Domaine des Grottes de Han propose *Le Cocoon Village*, un mélange de glamping et d'activités exclusives. Un programme qui plaira aux amoureux de la Nature mais également aux familles en quête d'évasion et d'amusement !



Installé dans un domaine arboré de 12.000 m<sup>2</sup> en bordure de la Lesse, et entièrement piétonnier, *Le Cocoon Village* propose des séjours haut de gamme dans une trentaine de tentes confortables, les *Cocoon Tents*, à deux pas du Domaine des Grottes de Han. Aménagée avec soin, chaque *Cocoon Tent* est un vrai petit nid douillet et dispose de son propre espace extérieur. Elle peut accueillir de 2 à 6 personnes. Le plus de cette expérience glamping ? Des activités et des animations exclusives, comprises dans le séjour ! Les glappeurs bénéficient de l'accès illimité au Domaine.

**Domaine des Grottes de Han à Han-sur-Lesse - Réservations sur [reservations@grotte-de-han.be](mailto:reservations@grotte-de-han.be) ou +32 (0)84 37 01 52**

## L'opération

### Les deux directrices de la collection

Catherine Dolto est médecin, haptothérapeute et écrivain, spécialisée dans les livres sur la santé des enfants.

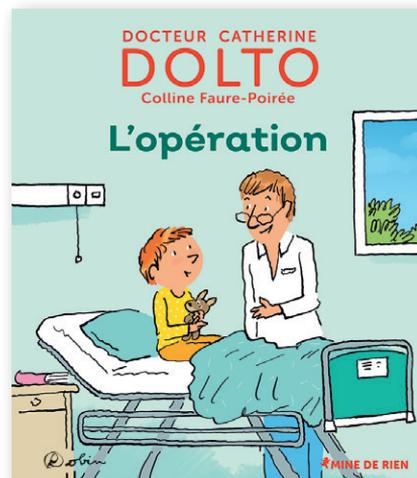
Elle est à la tête d'une collection présentant une thématique touchant la vie familiale, sociale et psychologique des enfants en veillant à exposer clairement, en termes simples et sans dé-

naturer 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.

### L'ouvrage

Une épreuve à traverser avec des gens qu'on aime. C'est important avant l'opération de savoir ce qui va nous arriver. Cela dédramatise et cela rend plus fort pour traverser ce moment. Une fois guéri, on se sent fier. ■



## Les risées du lac



© Arléa

### L'auteur

Emmanuelle Grangé a vécu à Berlin jusqu'à ses dix-huit ans. Après des études supérieures à Strasbourg, elle se tourne vers le théâtre et une belle carrière de comédienne.

Ses deux premiers romans ont paru chez Arléa, *Son absence* (2017) et *Les Amers remarquables* (2019) et *Les risées du lac* en 2021.

### L'ouvrage

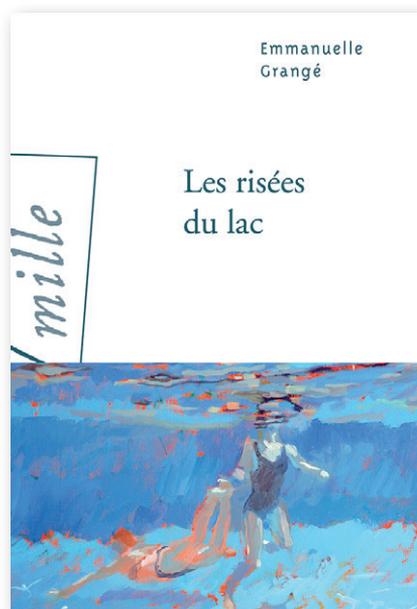
Au bord d'un lac, une maison. Dans cette maison, une famille et un vieux monsieur venu d'Algérie qui s'occupe du jardin. Une situation confortable que les écarts des uns et des autres

ne semblent pas troubler. On ferme les yeux sur les trahisons, on soupire beaucoup, on parle peu. On vieillit ensemble, vaille que vaille, on consent au vaudeville jusqu'à la rencontre improbable entre l'épouse et la maîtresse.

Tout change alors. Les lignes bougent lentement. Une amitié étrange est à l'œuvre. Les deux femmes peu à peu s'approprient. Elles sont très différentes. L'homme qu'elles partageaient, et qui les séparait, devient leur ennemi commun. Elles se voient, passent des moments ensemble, parlent de tout sauf du désamour, de la solitude, de la violence qui monte et qui leur fait peur. Elles attendent, chacune à sa manière, un dénouement comme une délivrance. Mais qui peut dire d'où elle viendra ?

Dans ce troisième roman, Emmanuelle Grangé confirme son talent de romancière. Elle décrit avec une grande justesse la violence ordinaire faite aux femmes. Il se dégage de ce roman une atmosphère toute chabrolienne.

Les conventions bourgeoises, une famille parfaite, et ce sentiment d'étran-



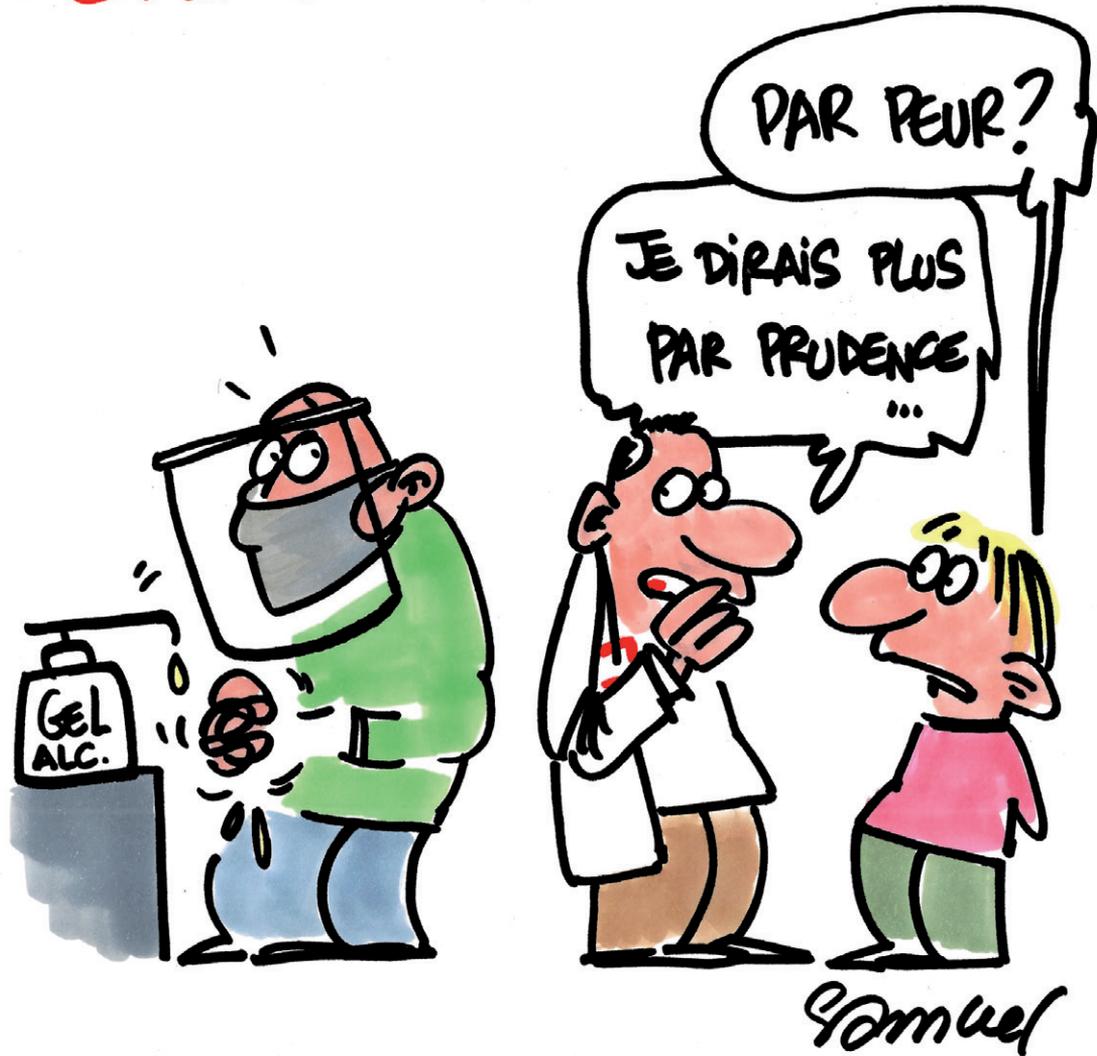
geté qui nous prend et ne nous lâche plus. Qu'y a-t-il sous la surface si lisse du lac ? ■

### A GAGNER

- > *L'opération* de Catherine Dolto et Colline Faure-Poirée
- > *Les risées du lac* d'Emmanuelle Grangé

Pour participer, envoyer un email à [avantages@dsb.lu](mailto:avantages@dsb.lu)

# EUPHÉMISME 2021



N°136 JUIN 2021  
**Semper**  
 LUXEMBOURG



**Directrice artistique**  
 Nathalie Ruykens  
 nruykens@dsb.lu

**Photographes Semper**  
 Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
 Pavankumar Kamat, Dr H. Kugener

**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](http://www.dsb.lu)

**dsb**  
 communication

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

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

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



**RÉSUMÉ ABREGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT** Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique « Effets indésirables » pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Trelegly Eliпта 92 microgrammes/55 microgrammes/22 microgrammes, poudre pour inhalation en récipient unitaire - EU/1/17/1236/002 - EU/1/17/1236/003. Classe pharmacothérapeutique : médicaments pour des pathologies respiratoires obstructives des voies respiratoires, adrénergiques en association avec des anticholinergiques incluant des associations triples avec des corticostéroïdes, code ATC : R03AAL02. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque inhalation délivre une dose (mesurée à la sortie de l'embout buccal) de 92 microgrammes de furoate de fluticasone, 65 microgrammes de bromure d'umécidinium (équivalent à 55 microgrammes d'umécidinium) et 22 microgrammes de vilanterol (sous forme de trifluorate). Chaque récipient unitaire 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 notoire** : Chaque dose délivrée contient approximativement 25 mg de lactose (sous forme monohydrate). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Trelegly Eliпта 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 rubriques 5.1 du RCP complet pour les résultats sur le contrôle des symptômes de la BPCO et la prévention des exacerbations). **POSÉOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Poséologie Adultes La dose quotidienne recommandée est d'une inhalation de Trelegly Eliпта 92/55/22 microgrammes en une prise, chaque jour à la même heure. Ne pas dépasser cette dose. En

cas d'un épisode d'exacerbation de la BPCO, il convient de rester vigilant chez les patients présentant une BPCO et d'éviter un éventuel début de médication, les symptômes pouvant s'aggraver ou manifester des signes cliniques d'une exacerbation de BPCO. Le tabagisme, un âge avancé, un faible indice de masse corporelle (IMC) ainsi que la sévérité de la BPCO sont des facteurs de risque de survenue de pneumonie. **Hyperlémie** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hyperlémie significative pouvant provoquer des effets indésirables cardiovasculaires. La baisse des taux sériques de potassium est associée à un effet et ne requiert pas de supplémentation. Dans les études cliniques réalisées avec Trelegly Eliпта, aucun effet ciné-quantitatif significatif de type hyperlémie n'a été observé à la dose thérapeutique préconisée. La prudence est recommandée lorsque Trelegly Eliпта est utilisé avec d'autres médicaments pouvant également provoquer une hyperlémie. **Hypertension** Chez certains patients, les agonistes bêta-adrénergiques peuvent entraîner une hypertension transitoire. Dans les études cliniques réalisées avec le furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol, il n'a pas été observé d'effet ciné-quantitatif 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 Trelegly Eliпта, 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

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

lactose ou syndrome de malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas utiliser ce médicament. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de tolérance** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec Trelegly Eliпта ont été la rhinopharyngite (7 %), les céphalées (5 %) et les infections respiratoires hautes (2 %). **Liste tabulée des effets indésirables** Le profil de tolérance de Trelegly Eliпта a été établi à partir de trois études cliniques de phase III. La première étude comprenait des données de sécurité des études cliniques ou cours desquelles 511 patients présentant une BPCO ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes, une fois par jour, pendant 24 semaines maximum. 210 de ces patients ont reçu l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à une dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour pendant 52 semaines maximum, avec comparateur actif (étude CTU16853, FULFIL). 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 microgrammes et de 528 patients recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 24 semaines (étude 200812). La troisième étude comprenait des données de sécurité issues de 4151 patients présentant une BPCO et recevant l'association furoate de fluticasone/umécidinium/vilanterol à la dose de 92/55/22 microgrammes une fois par jour, pendant des durées allant jusqu'à 52 semaines, incluant deux comparateurs actifs (étude CTU16855, IMPACT). Lorsque les fréquences de survenue des effets indésirables 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 précaution 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 à sévère dans l'année précédant l'inclusion dans l'étude (étude CTU16853), l'incidence des pneumonies rapportées jusqu'à la semaine 24 était plus élevée chez les patients recevant Trelegly Eliпта (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 Trelegly Eliпта et chez 1,3 % des patients recevant du budésonide/formotérol pendant un maximum de 24 semaines. Un cas de pneumonie fatale a été rapporté chez un patient recevant Trelegly Eliпта. Dans le sous-groupe de 430 patients traités pendant 52 semaines maximum, l'incidence des pneumonies rapportées était de 2 % dans les deux bras Trelegly Eliпта et budésonide/formotérol. L'incidence des pneumonies rapportées avec Trelegly Eliпта est comparable à celle observée dans le groupe de patients traités par furoate de fluticasone/vilanterol (FF/VI) 100/25 des études cliniques réalisées avec FF/VI dans la BPCO. Dans une étude de 52 semaines incluant 10 355 patients présentant une BPCO et des antécédents d'exacerbations modérées à sévères au cours des 12 mois précédents (VEMS moyen après bronchodilatateurs : 46 % de la valeur théorique, écart-type 15 %) (étude CTU16855), l'incidence des pneumonies était de 8 % (837 patients) pour Trelegly Eliпта (n = 4 151), 7 % (292 patients) pour l'association furoate de fluticasone/vilanterol (n = 4 134) et 5 % (197 sujets) pour l'association umécidinium/vilanterol (n = 2 070). Des pneumonies dont l'issue a été fatale sont survenues chez 12 patients sur 4 151 (35 cas pour 1000 patients-année) recevant Trelegly Eliпта, chez 5 patients sur 4 134 (17 cas pour 1000 patients-année) recevant l'association furoate de fluticasone/vilanterol et chez 5 patients sur 2 070 (23 cas pour 1000 patients-année) recevant l'association umécidinium/vilanterol. **Déclaration des effets indésirables suspects**



**EN B**

**Votre choix d'aujourd'hui aura un grand impact pour eux demain<sup>1-3,\*,\*\*,#</sup>**

# Trelegly Eliпта, la trithérapie dans la BPCO

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

- un risque d'exacerbation
- des signes de dyspnée

\*Trelegly Eliпта 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 Trelegly Eliпта ont été la rhinopharyngite (7%), les céphalées (5%) et l'infection des voies respiratoires hautes (2%).<sup>1</sup>

\*\*Étude FULFIL: 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.<sup>2</sup> Étude IMPACT: vs. FF/VI et UMEC/VI: patients BPCO symptomatiques, avec ≥ 1 exacerbation dans le courant de l'année dernière.<sup>3</sup> Réduction du risque d'exacerbations.<sup>1-3</sup>

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

La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madao. Site internet: www.fams.be, e-mail: adversesdrugreactions@fgg-mpms.be, Luxembourg Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie, Moleculaires et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Marwan, 54111 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX (Tel: (+33) 3 83 65 80 85 / 87, Fax: (+32) 2475 9615, E-mail: pharmacovigilance@nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tel: (+352) 2478 5592, Fax: (+352) 2478 5615, E-mail: pharmacovigilance@marc.lu). Link pour le formulaire : <http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/du-pharmacie-medicaments/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** GSK SmithKline Trading Services Limited, 12 Riverside, Citywest Business Campus, Dublin 24, Irlande. **DATE D'APPROBATION DU TEXTE** 11/2019 (04) **MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale. **Abréviations** : BPCO, bronchopneumopathie chronique obstructive ; BIM, bénéficiaire d'intervention médicale ; ICS, corticostéroïde inhalé ; FF, furoate de fluticasone ; LABA/bêta-2 agoniste de longue durée d'action ; LAMA, anticholinergique de longue durée d'action ; UMEC, umécidinium ; VEMS, volume expiratoire maximale par seconde ; VI, vilanterol. **Références** : 1. Trelegly Eliпта SmPC2. Lippson DA et al. Am J Respir Crit Care Med 2017;196:438-446. 3. Lippson DA et al. N Engl J Med 2018;378:1671-1680. PM-LU-FVU-ADIVT-210001 - Janvier 2021 - ER, GSK SmithKline Pharmaceuticals s.a./n.v. Site Apolo Avenue Pascal, 2-4-6 1300 Woluwe - Belgique

**La seule trithérapie fixe en formulation extrafine<sup>1</sup>**

# La première trithérapie fixe disponible dans le traitement de l'asthme<sup>1\*</sup>



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 exacerbation<sup>1</sup>; 2x2 inhalations par jour.<sup>1</sup>

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: Granulopénie. Très rare: Thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent: Dermatite allergique. Rare: Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare: Inhibition des fonctions surrenaliennes. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent: Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare: Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent: Impatiences. Fréquence indéterminée: Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agression, troubles du comportement (principalement chez l'enfant). Rare: Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent: Céphalée. Peu fréquent: Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie, hypoesthésie. Rare: Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée: Vision floue (voir également rubrique 4.4 du RCP). Très rare: Glaucome, cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent: Inflammation de la trompe d'Eustache. **Affections cardiaques :** Peu fréquent: Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare: Angor (stable et instable), extrasystoles (ventriculaires et supraventriculaires), tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent: Hyperémie, bouffée vaso-motrice, hypertension artérielle. Rare: Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent: Dysphonie. Peu fréquent: Crise d'asthme, toux, toux productive, irritation de la gorge, épistaxis, érythème pharyngé. Rare: Bronchospasme paradoxal, exacerbation de l'asthme, douleur oropharyngée, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare: Dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent: Diarrhée, bouche sèche, dysphagie, nausées, dyspepsie, sensation de brûlure des lèvres, caries dentaires, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent: Rash, urticaire, prurit, hyperhidrose. Rare: Angioœdème. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent: Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique du thorax. Très rare: Retard de croissance. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare: Dysurie, rétention urinaire, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent: Fatigue. Rare: Asthénie. Très rare: Œdèmes périphériques. **Investigations :** Peu fréquent: Protéine C-réactive augmentée, numération plaquettaire augmentée, acides gras libres augmentés, insuline sanguine augmentée, acidocétose, diminution de la cortisolémie. Rare: Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. Très rare: Diminution de la densité osseuse. <sup>1</sup> 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. **France :** Site internet: 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.