

# Semper

LUXEMBOURG

Port de signes religieux par  
les professionnels de la santé

**CAS CLINIQUE**  
Diarrhée  
récurrente

**Infections respiratoires:**  
qu'attendre pour cet hiver?

**REGULATORY**  
Visite guidée du RCP

2<sup>e</sup> partie

**CONGRESS ESC**  
•Prévention et siRNA  
anti-PCSK9  
•FA: que dit LOOP?

## INTERVIEW



**Dr Martine Zenner**  
cardiologue  
**Marc Plata**  
thérapeute respiratoire

### RECHERCHE

Faire progresser le traitement  
de la maladie de Parkinson

### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Survivances romaines (2<sup>e</sup> partie)

### FOCUS

Reagila<sup>®</sup>▼:  
pour une approche complète  
et durable de la schizophrénie

**XELJANZ**  
[tofacitinib citrate]

# DANS LA LUTTE CONTRE UN LDL-C ÉLEVÉ, AJOUTEZ POUR RÉDUIRE



Malgré le traitement par les thérapies hypolipémiantes disponibles, jusqu'à **80 % des patients** n'atteignent pas l'objectif de LDL-C recommandé par les directives de l'ESC/EAS de 2019<sup>1-3</sup>

NILEMDO® et NUSTENDI® sont de nouvelles options orales qui peuvent être ajoutées aux traitements hypolipémiants oraux existants pour obtenir les réductions supplémentaires du LDL-C dont les patients non-contrôlés à (très) haut risque CV ont besoin :<sup>\*4,5</sup>

- NILEMDO® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 17-28 %**<sup>\*\*6-9</sup>
- NUSTENDI® apporte aux patients **une réduction supplémentaire du LDL-C de 38 %**<sup>+10</sup>

De plus, NILEMDO® et NUSTENDI® sont généralement bien tolérés dans les études cliniques<sup>4,5</sup>

**Quand vous et vos patients luttez pour reprendre le contrôle du LDL-C, ajoutez NILEMDO® ou NUSTENDI®. Oral, une fois par jour.**

**NILEMDO®**  
(acide bempédoïque)

**NUSTENDI®**  
(acide bempédoïque et ézétimibe)

**Add on to take back control**

 Daiichi-Sankyo

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire

\*L'utilisation concomitante avec la simvastatine >40 mg par jour est contre-indiquée. Lorsque NILEMDO®/NUSTENDI® est administré conjointement avec la simvastatine, la dose quotidienne de simvastatine doit être limitée à 20 mg (ou à 40 mg par jour pour les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint leurs objectifs de traitement avec des doses plus faibles et lorsque les bénéfices sont censés être supérieurs aux risques potentiels).<sup>4,5</sup>

\*\*vs placebo en plus des statines maximale tolérées, avec ou sans autres traitements hypolipémiants oraux. Une réduction du LDL-C de 17 % a été observée en plus des statines de haute intensité.<sup>10</sup> Une réduction du LDL-C allant jusqu'à 28 % a été observée chez les patients qui ne prenaient pas de statine ou des statines de très faible intensité.<sup>7,9</sup>

<sup>†</sup>vs placebo en plus des statines maximale tolérées.<sup>10</sup>

#### Références :

1. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. Eur Heart J. 2020 ; 41(1) : 111-188. 2. Fox KM et al. Clin Res Cardiol. 2018 ; 107 : 380-388. 3. Kotseva K et al. Eur J Prev Cardio. 2019 ; 26(8) : 824-835. 4. NILEMDO®. Summary of Product Characteristics. 5. NUSTENDI®. Summary of Product Characteristics. 6. Goldberg AC et al. JAMA. 2019 ; 322(18) : 1780-1788. 7. Laufs U et al. J Am Heart Assoc. 2019 ; 8 : e011662. 8. Ray KK et al. N Engl J Med. 2019 ; 380 : 1022-1032. 9. Ballantyne CM et al. Atherosclerosis. 2018 ; 277 : 195-203. 10. Ballantyne CM et al. Eur J Prev Cardio. 2020 ; 27(6) : 593-603.

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

De plus amples informations sont disponibles auprès de Daiichi Sankyo Grand-Duché de Luxembourg, 12 Rue du Château d'eau, L-3364 Leudelange ; Tél. : +352 621191483

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

**Dénomination du médicament :** Nilemido 180 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg contient 28,5 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé.

**Indications thérapeutiques :** Nilemido est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire approprié, en association avec des statines ou une statine avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée [voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP] ou - en monothérapie ou en association avec d'autres traitements hypolipémiants chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nilemido est d'un comprimé pelliculé de 180 mg une fois par jour. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nilemido est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels [voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP]. Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés [voir rubrique 5.2 du RCP]. Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nilemido est administré [voir rubrique 4.4 du RCP]. Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou classe B de Child-Pugh). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). Des tests réguliers de la fonction hépatique doivent être envisagés pour les patients souffrant d'une insuffisance hépatique grave [voir rubrique 4.4 du RCP]. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Nilemido chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec des aliments ou non. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse [voir rubrique 4.6 du RCP] - Allaitement [voir rubrique 4.6 du RCP] - Administration concomitante de simvastatine 40 mg par jour [voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP]. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Le profil de sécurité de l'acide bempédicoïque a été étudié dans 5 études cliniques contrôlées de phase 3 (N=3 621) comprenant des patients souffrant d'hypercholestérolémie à la dose maximale tolérée de statines [2 études ; n=3 008] et des patients ne prenant pas de statines ou en prenant de faibles doses [2 études ; n=613]. Les effets indésirables les plus fréquemment signalés avec l'acide bempédicoïque lors des essais pivots étaient l'hyperuricémie (3,8 %), la douleur aux extrémités (3,1 %) et l'anémie (2,5 %). Davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires [0,7 % contre 0,3 %], de diarrhées [0,5 % contre 0,1 %], de douleurs aux extrémités [0,4 % contre 0,1 %] et de nausées [0,3 % contre 0,2 %], même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables supplémentaires rapportés suite à la prise d'acide bempédicoïque et présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification 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). Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie : fréquent - Diminution des taux d'hémoglobine : peu fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Goutte : fréquent - Hyperuricémie : fréquent. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase : fréquent - Augmentation des taux d'alanine aminotransférase : peu fréquent - Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique : peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques : Extrémités douloureuses : fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine : fréquent - Urée sanguine augmentée : peu fréquent - Débit de filtration glomérulaire diminué : peu fréquent. La hyperuricémie comprend l'hyperuricémie et l'augmentation de l'acide urique sanguin.

**Description de certains effets indésirables :** Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Des augmentations des transaminases sériques (ASAT ou ALAT) ont été signalées avec l'acide bempédicoïque. Dans les études cliniques contrôlées, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Ces élévations des taux de transaminases n'étaient pas associées à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique [voir rubrique 4.4 du RCP]. Augmentation des taux sériques d'acide urique : Des augmentations de l'acide urique sérique ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP]. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,8 mg/dL [47,6 micromole/L] des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo [voir rubrique 4.4 du RCP]. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Il a été démontré que l'acide bempédicoïque augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une augmentation moyenne de 0,05 mg/dL [4,4 micromole/L] des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL [0,61 mmol/L] des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux, observés sous acide bempédicoïque à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine et des taux d'azote uréique sanguin ont été observées suite à la prise d'acide bempédicoïque dépendante de créatinine dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP], ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nilemido, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Diminution des taux d'hémoglobine : Des diminutions du taux d'hémoglobine ont été observées lors d'études cliniques avec l'acide bempédicoïque. Les données agrégées des études contrôlées contre placebo montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale [LIN] par rapport aux taux initiaux, observée chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo [0,2 % contre 0,2 %, respectivement]. Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. Patients âgés : Parmi les 3 621 patients traités par acide bempédicoïque dans les études contre placebo, 2 098 (58 %) avaient plus de 65 ans. Aucune différence générale en termes de sécurité n'a été observée entre la population âgée et la population plus jeune. **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, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fms.fed.be](mailto:adr@fms.fed.be) - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie [BBB], CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : [crp@chru-nancy.fr](mailto:crp@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél. : +352 621191483 - e-mail : [pharmacovigilance@ms.eta.tl.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.eta.tl.lu) - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1424. Date de mise à jour du texte : 12/2020. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire.

**Dénomination du médicament :** Nustendi 180 mg/10 mg comprimés pelliculés. **Composition qualitative et quantitative :** Chaque comprimé pelliculé contient 180 mg d'acide bempédicoïque et 10 mg d'ezétimibe. **Expertises à effet notoire :** Chaque comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg contient 71,6 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP. **Forme pharmaceutique :** Comprimé pelliculé. **Indications thérapeutiques :** Nustendi est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire : - en association avec une statine chez les patients ne pouvant pas atteindre les objectifs de LDL-C sous statine à dose maximale tolérée en plus d'ezétimibe [voir rubriques 4.2, 4.3 et 4.4 du RCP] - en monothérapie chez les patients qui sont intolérants aux statines ou chez qui les statines sont contre-indiquées, et qui ne peuvent pas atteindre les objectifs de LDL-C avec de l'ezétimibe seul - chez les patients restant déjà en association d'acide bempédicoïque et d'ezétimibe sous forme de comprimés distincts avec ou sans statine. **Posologie et mode d'administration :** Posologie : La dose recommandée de Nustendi est d'un comprimé pelliculé de 180 mg/10 mg une fois par jour. Administration concomitante avec des chélateurs d'acides biliaires : L'administration de Nustendi doit être effectuée au moins 2 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration d'un chélateur d'acides biliaires. Traitement concomitant par la simvastatine : Lorsque Nustendi est administré conjointement à la simvastatine, la prise de simvastatine doit être limitée à 20 mg par jour ou 40 mg par jour chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, qui n'ont pas atteint les objectifs thérapeutiques fixés à une dose plus faible et lorsque les bénéfices attendus sont supérieurs aux risques potentiels [voir rubriques 4.4 et 4.5 du RCP]. Populations particulières : Patients âgés : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire pour les patients âgés [voir rubrique 5.2 du RCP]. Patients atteints d'une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. Les données disponibles sur les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (définie comme un débit de filtration glomérulaire [DFG] estimé inférieur à 30 mL/min/1,73 m<sup>2</sup>) sont limitées ; en outre, les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous dialyse n'ont pas été étudiés dans le cadre d'un traitement par acide bempédicoïque. Une surveillance supplémentaire concernant les effets indésirables peut être justifiée chez ces patients lorsque Nustendi est administré [voir rubrique 4.4 du RCP]. Patients présentant une insuffisance hépatique : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). Le traitement par Nustendi n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou sévère (classe C de Child-Pugh) en raison des effets inconnus liés à l'exposition accrue à l'ezétimibe [voir rubrique 4.4 du RCP]. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Nustendi chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Les comprimés pelliculés doivent être pris par voie orale avec ou sans aliments. Les comprimés doivent être avalés entiers. **Contre-indications :** - Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP - Grossesse [voir rubrique 4.6 du RCP] - Allaitement [voir rubrique 4.6 du RCP] - Administration concomitante de simvastatine > 40 mg par jour [voir rubriques 4.2, 4.4 et 4.5 du RCP] - L'administration conjointe de Nustendi et d'une statine est contre-indiquée chez les patients présentant une affection hépatique évolutive ou une augmentation persistante et inexpliquée des transaminases sériques. En cas d'administration concomitante de Nustendi avec une statine, se reporter au résumé des caractéristiques du produit (RCP) de ce traitement par statine spécifique. **Effets indésirables :** Résumé du profil de sécurité : Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont l'hyperuricémie (4,7 %) et la constipation (4,7 %). Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent que davantage de patients traités par acide bempédicoïque que de patients traités par placebo ont arrêté le traitement en raison de spasmes musculaires [0,7 % contre 0,3 %], de diarrhées [0,5 % contre 0,1 %], de douleurs aux extrémités [0,4 % contre 0,1 %] et de nausées [0,3 % contre 0,2 %], même si les différences entre l'acide bempédicoïque et le placebo n'étaient pas significatives. Récapitulatif des effets indésirables supplémentaires rapportés suite à la prise de Nustendi sont présentés par classe de système d'organe et par fréquence en utilisant la classification suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tout effet indésirable supplémentaire rapporté suite à la prise d'acide bempédicoïque ou d'ezétimibe a également été présenté afin de fournir un profil d'effets indésirables plus complet pour Nustendi. **Effets indésirables observés sous Nustendi :** Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Anémie, Diminution des taux d'hémoglobine - Fréquent. Troubles du métabolisme et de la nutrition : Hyperuricémie, Perte d'appétit - Fréquent. Affections du système nerveux : Étourdissements, Maux de tête - Fréquent. Affections vasculaires : Hypertension - Fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Toux - Fréquent. Affections gastro-intestinales : Constipation, Diarrhée, Douleurs abdominales, Nausées, Sécheresse buccale, Flatulences, Gastrite - Fréquent. Affections hépatobiliaires : Résultats élevés aux tests de la fonction hépatique - Fréquent. Affections musculosquelettiques et systémiques : Maux de dos, Spasmes musculaires, Myalgie, Douleur dans les extrémités, Arthralgie - Fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation de la créatininémie - Fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fatigue, Asthénie - Fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'acide bempédicoïque : Troubles du métabolisme et de l'anabolisme au site d'administration : Douleurs thoraciques, Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase - Fréquent. Augmentation des taux d'alanine aminotransférase - Peu fréquent. Affections du rein et des voies urinaires : Augmentation des taux d'urée sanguine, Réduction du taux de filtration glomérulaire - Peu fréquent. Effets indésirables supplémentaires observés suite à la prise d'ezétimibe : Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : Thrombocytopénie - Fréquence indéterminée. Affections du système immunitaire : Hypersensibilité, y compris éruptions cutanées, urticaires, réactions anaphylactiques et œdème de Quincke - Fréquence indéterminée. Affections psychiatriques : Dépression - Fréquence indéterminée. Affections du système nerveux : Paresthésie - Fréquence indéterminée. Affections vasculaires : Bouffées de chaleur - Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée - Fréquence indéterminée. Affections gastro-intestinales : Dyspepsie, Reflux gastro-œsophagien - Peu fréquent, Pancréatite - Fréquence indéterminée. Affections hépatobiliaires : Augmentation des taux d'aspartate aminotransférase, Augmentation des taux d'alanine aminotransférase, Augmentation des taux de gamma glutamyl-transférase - Peu fréquent ; Hépatite, Cholélithiase, Cholestyctase - Fréquence indéterminée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Pruric - Peu fréquent, Erythème polymorphe - Fréquence indéterminée. Affections musculosquelettiques et systémiques : Augmentation des taux sanguins de CPK - Fréquent ; Douleurs dans le cou, Faiblesse musculaire - Peu fréquent ; Myopathie/rhabdomyolyse - Fréquence indéterminée. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Douleurs thoraciques, Perte de conscience, Céphalée péri-épileptique - Fréquent. **«Hyperuricémie, hyperuricémie et augmentation des taux d'acide urique :** Les résultats élevés aux tests de la fonction hépatique incluent des résultats élevés et anormaux à ces tests. Effets indésirables observés suite à l'administration concomitante d'ezétimibe et d'une statine. **Description de certains effets indésirables :** Augmentation des taux sériques d'acide urique : Nustendi augmente les taux sériques d'acide urique, possiblement en raison d'une inhibition de l'OA2 dans les tubules rénaux par l'acide bempédicoïque [voir rubrique 4.5 du RCP]. Une augmentation moyenne de 0,6 mg/dL [35,7 micromole/L] des taux d'acide urique par rapport aux taux initiaux a été observée sous Nustendi à la 12e semaine. Les augmentations des taux sériques d'acide urique se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Aucun cas de crise de goutte n'a été rapporté sous Nustendi. Les données agrégées des études cliniques contrôlées contre placebo consacrées à l'acide bempédicoïque montrent que des crises de goutte ont été rapportées chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Dans chacun des groupes de traitement, les patients ayant rapporté des crises de goutte étaient plus susceptibles de présenter des antécédents médicaux de goutte et/ou des taux initiaux d'acide urique supérieurs à la LSN [voir rubrique 4.4 du RCP]. Effets sur les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin : Nustendi augmente les taux sériques de créatinine et les taux d'azote uréique sanguin. Une augmentation moyenne de 0,02 mg/dL [1,9 micromole/L] des taux sériques de créatinine et une augmentation moyenne de 1,7 mg/dL [0,61 mmol/L] des taux d'azote uréique sanguin par rapport aux taux initiaux ont été observés sous Nustendi à la 12e semaine. L'élévation des taux sériques de créatinine et d'azote uréique sanguin a généralement été observée durant les quatre premières semaines de traitement, puis ces taux se sont stabilisés avant de revenir aux taux initiaux après arrêt du traitement. Les élévations des taux sériques de créatinine observés peuvent être associées à une inhibition par l'acide bempédicoïque de la sécrétion OA2 dépendante de créatinine dans les tubules rénaux [voir rubrique 4.5 du RCP], ce qui représente une interaction entre un médicament et un substrat endogène et ne semble pas indiquer une aggravation de la fonction rénale. Cet effet doit être pris en considération lors de l'interprétation de changements de la clairance estimée de la créatinine chez des patients traités par Nustendi, en particulier chez des patients atteints de pathologies ou traités par des médicaments nécessitant une surveillance de la clairance estimée de la créatinine. Élévation des taux d'enzymes hépatiques : Une élévation des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) a été rapportée chez 2,4 % de patients traités par Nustendi, contre aucun patient sous placebo. Dans quatre études cliniques contrôlées portant sur l'acide bempédicoïque, l'incidence des élévations (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques (ASAT et/ou ALAT) était de 0,7 % chez les patients traités par acide bempédicoïque et de 0,3 % chez ceux sous placebo. Lors d'études cliniques contrôlées portant sur un traitement par ezétimibe instauré en même temps qu'un traitement par une statine, l'incidence de l'élevé sous Nustendi (> 3x LSN) des taux de transaminases hépatiques était de 1,3 % chez les patients traités par ezétimibe administré conjointement à des statines et de 0,4 % chez les patients traités par des statines seules. L'élevation des taux de transaminases lors d'un traitement par acide bempédicoïque ou par ezétimibe n'était pas associée à d'autres données suggérant une insuffisance hépatique [voir rubrique 4.4 du RCP]. Diminution des taux d'hémoglobine : Les données agrégées d'études cliniques contrôlées contre placebo portant sur l'acide bempédicoïque montrent une diminution des taux d'hémoglobine > 20 g/L et < à la limite inférieure de la normale [LIN] par rapport aux taux initiaux chez 4,6 % des patients du groupe ayant reçu de l'acide bempédicoïque, contre 1,9 % des patients sous placebo. Des diminutions de plus de 50 g/L et inférieures à la LIN des taux d'hémoglobine ont été rapportées à des fréquences similaires dans les groupes traités par acide bempédicoïque et sous placebo [0,2 % contre 0,2 %, respectivement]. Les diminutions des taux d'hémoglobine se sont généralement produites durant les quatre premières semaines de traitement, avec un retour aux taux initiaux après arrêt du traitement. Parmi les patients dont les taux d'hémoglobine à l'inclusion étaient normaux, les taux d'hémoglobine étaient inférieurs à la LIN pendant le traitement chez 1,4 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 0,4 % des patients sous placebo. Une anémie a été rapportée chez 2,5 % des patients traités par acide bempédicoïque et chez 1,6 % des patients sous placebo. **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, Avenue Galilée 5/03, 1210 Bruxelles ou Boîte Postale 97, 1000 Bruxelles, Madou - Site Internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - e-mail : [adr@fms.fed.be](mailto:adr@fms.fed.be) - Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie [BBB], CHRU de Nancy - Hôpital de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 Vandœuvre les Nancy CEDEX, France Tél. : +33 3 83 65 60 85 / 87, e-mail : [crp@chru-nancy.fr](mailto:crp@chru-nancy.fr) ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm - Tél. : +352 621191483 - e-mail : [pharmacovigilance@ms.eta.tl.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.eta.tl.lu) - Lien pour le formulaire : <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/secteur/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne. Numéros d'autorisation de mise sur le marché : EU/1/20/1424. Date de mise à jour du texte : 02/2021. Médicament soumis à prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Prevenar 13 suspension injectable vaccin pneumococcique polysaccharidique conjugué (13-valent, adsorbé)

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : dose (0,5 ml) contient: Polyséride pneumococcique sérotype 1<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 3<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 4<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 5<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 6A<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 6B<sup>1</sup> 4,4 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 7F<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 9V<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 12<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 16C<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 18<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 19<sup>1</sup> 2,2 µg, Polyséride pneumococcique sérotype 23F<sup>1</sup> 2,2 µg. Conjugué à la protéine vectrice CRM<sub>197</sub>, adsorbé sur phosphate d'aluminium. 1 dose (0,5 ml) contient environ 32 µg de protéine vectrice CRM<sub>197</sub> et 0,125 mg d'aluminium. Excipients à effet notoire Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. du RCP

**FORME PHARMACEUTIQUE** Suspension injectable, en ampoules d'une suspension homogène blanche.

**Indications thérapeutiques** Immunisation active pour la prévention des infections invasives, pneumonie et otite moyenne aiguë causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les nourrissons, les enfants et les adolescents âgés de 6 semaines à 17 ans. Immunisation active pour la prévention des infections invasives et de la pneumonie, causées par *Streptococcus pneumoniae* chez les adultes âgés de 18 ans et plus et les personnes âgées. Voir rubrique 4.4 et 5.1 du RCP pour la protection contre les sérotypes pneumococciques spécifiques. Prevenar 13 doit être utilisé selon les recommandations offi-

(≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1000, <1/100), rare (≥1/10 000, <1/1 000), très rare (<1/10 000) ; et non déterminé (ne peut être estimé à partir des données disponibles). **Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans.** La sécurité du vaccin a été évaluée lors d'études cliniques contrôlées, au cours desquelles 14 267 doses ont été administrées à 4 429 nourrissons en bonne santé âgés d'au moins 6 semaines lors de la première vaccination et 11-16 mois lors de la dose de rappel. Dans toutes les études chez les nourrissons, Prevenar 13 a été co-administré avec les vaccins pédiatriques habituels (voir rubrique 4.5 du RCP). La sécurité chez 354 enfants (âgés de 7 mois à 5 ans) non préalablement vaccinés a également été évaluée. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés chez les enfants âgés de 6 semaines à 5 ans ont été des réactions au site de vaccination, de la fièvre, de l'irritabilité, une perte d'appétit et une hypersomnie et/ou un sommeil diminué. Dans une étude clinique portant sur des nourrissons vaccinés à l'âge de 2, 3 et 4 mois, une augmentation des cas de fièvre ≥ 38 °C ont été signalés chez les nourrissons vaccinés avec Prevenar 13-valent en même temps concomitante avec Infanrix hexa (28,3 % à 42,3 %) par rapport à ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul (19,8 % à 23,1 %). Après une dose de rappel administrée entre l'âge de 12 et 15 mois, de la fièvre ≥ 38 °C a été signalée chez 50,0 % des nourrissons vaccinés simultanément avec Prevenar (7-valent) et Infanrix hexa, contre 33,6 % de ceux vaccinés avec Infanrix hexa seul. Ces réactions étaient généralement modérées (température égale ou inférieure à 39 °C) et transitoires. Une augmentation des réactions au site de vaccination a été rapportée chez les enfants âgés de plus de 12 mois par rapport aux taux observés chez les nourrissons au cours de la primovaccination par Pre-

et adolescents âgés de 17 ans, les effets indésirables les plus fréquents étaient: Affections du système nerveux: Fréquentes. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: Diminution de l'appétit, Fréquent: Vomissement; diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent: Eruption cutanée; urticaire ou éruption à type d'urticaire. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Très fréquent: Irritabilité; érythème au site de vaccination, peut être en raison de la sensibilité au site de vaccination; somnolence; sommeil de mauvaise qualité; Sensibilité au site de vaccination (indomptation des mouvements), Fréquent: Fièvre. Il est possible que d'autres effets indésirables, préalablement observés chez des nourrissons et des enfants âgés de 6 semaines à 5 ans, soient applicables à cette classe d'âge. Cependant, ils n'ont pas été observés dans cette étude, peut-être en raison de la petite taille de l'échantillon. Informations supplémentaires dans les populations particulières Les enfants et les adolescents ayant une drépanocytose, une infection à VIH, ou ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, exceptés pour céphalées, vomissements, diarrhée, fièvre, fatigue, arthralgies et myalgies qui étaient très fréquents. **Adultes âgés de plus de 18 ans.** La sécurité du produit a été évaluée dans 7 études cliniques incluant 91 593 adultes âgés de 18 à 101 ans. Prevenar 13 a été administré à 48 806 adultes; 2616 (5,4 %) âgés de 50 à 64 ans, et 45 291 (92,8 %) âgés de 65 ans et plus. L'une des études incluant un grand nombre d'adultes (n=899) âgés de 18 à 49 ans ayant reçu Prevenar 13 et n'ayant pas été vaccinés précédemment par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Parmi les adultes vaccinés par Prevenar 13, 916 avaient déjà été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique, et 46 890 n'avaient pas été vaccinés par le vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique. Une tendance à une fréquence plus faible des effets indésirables a été associée à un âge plus élevé; les adultes âgés de plus de 65 ans (quel que soit leur statut de vaccination pneumococcique antérieure) ont présenté moins d'effets indésirables que les adultes plus jeunes, avec des effets indésirables plus courants chez les adultes les plus jeunes, âgés de 18 à 29 ans. Globalement, les catégories de fréquences étaient similaires dans tous les groupes d'âge, à l'exception des vomissements, très fréquents (>1/10) chez les adultes âgés de 18 à 49 ans et chez les adultes âgés de 18 à 29 ans et fréquente dans les autres groupes d'âge. Une douleur/sensibilité importante au site de vaccination ainsi qu'une limitation importante des mouvements du bras ont été rapportées très fréquemment chez les adultes de 18 à 39 ans, et fréquemment dans tous les autres groupes d'âge. **Effets indésirables au cours des études cliniques.** Des réactions locales et des effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables des études cliniques de Prevenar 13 chez l'adulte: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Diminution de l'appétit. Affections du système nerveux: Fréquent: Érythème polymorphe. Affections gastro-intestinales: Très fréquent: Diarrhée, vomissement (chez les adultes âgés de 18 à 49 ans), Fréquent: Vomissement (chez les adultes âgés de 50 ans et plus), Peu fréquent: Lymphadénopathie localisée à la région du site de vaccination. Troubles musculo-squelettiques et systémiques: Très fréquent: Arthralgies, myalgies. Globalement, aucune différence significative n'a été observée dans les fréquences des effets indésirables quand Prevenar 13 a été administré à des adultes déjà vaccinés avec le vaccin pneumococcique polysaccharidique. Informations supplémentaires dans les populations particulières Des adultes ayant une infection à VIH présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents et des nausées qui étaient fréquentes. Des adultes ayant bénéficié d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques présentent des fréquences similaires d'effets indésirables, à l'exception de la fièvre et des vomissements qui étaient très fréquents. Des fréquences plus élevées de certaines réactions systémiques ont été observées lorsque Prevenar 13 a été co-administré avec le vaccin grippal inactivé trivalent comparées au vaccin grippal inactivé trivalent administré seul (céphalées, frissons, éruption, diminution de l'appétit, arthralgies, myalgies) ou lorsque Prevenar 13 a été administré seul (céphalées, fatigue, frissons, diminution de l'appétit et arthralgies). **Effets indésirables de**

Prix public: 72,44 €  
Vaccination remboursée\*

de 6 à indésirables et effets systémiques ont été recherchés quotidiennement après chaque vaccination pendant 14 jours dans 6 études et pendant 7 jours dans l'étude restante.



Pneumocoque polysaccharidique conjugué vaccine (13-valent, adsorbé)

## NE LAISSEZ PAS VOS PATIENTS ATTEINTS DE COMORBIDITÉS EXPOSÉS À D'AUTRES MALADIES RESPIRATOIRES ÉVITABLES PAR LA VACCINATION.

cielles qui tiennent compte du risque des infections invasives et de la pneumonie dans les différentes classes d'âge, des comorbidités, des caractéristiques de variabilité de l'épidémiologie des sérotypes en fonction des zones géographiques.

**Posologie et mode d'administration** Les schémas vaccinaux avec Prevenar 13 doivent suivre les recommandations officielles. **Posologie Nourrissons et enfants âgés de 6 semaines à 5 ans** Il est recommandé que les nourrissons qui ont reçu une première dose de Prevenar 13 terminent le schéma de vaccination avec Prevenar 13. **Nourrissons âgés de 6 semaines à 6 mois** *Primovaccination en trois doses* Le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez les nourrissons comprend trois doses, la première dose étant généralement administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de six semaines. La quatrième dose est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois. *Primovaccination en deux doses* Comme alternative, lorsque Prevenar 13 est administré dans le cadre d'un programme de vaccination généralisé pour les nourrissons, un schéma à trois doses, de 0,5 ml chacune, peut être utilisé. La première dose peut être administrée à partir de l'âge de 2 mois puis une deuxième dose 2 mois plus tard. Le troisième dose (appelé) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubrique 5.1 du RCP). *Prématurés (< 37 semaines de gestation)* Chez les prématurés, le schéma vaccinal recommandé comprend quatre doses, de 0,5 ml chacune. La primovaccination chez le nourrisson comprend trois doses, la première dose étant administrée à l'âge de 2 mois et avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. La première dose peut être administrée dès l'âge de 15 semaines. La quatrième dose (rappel) est recommandée entre l'âge de 11 et 15 mois (voir rubriques 4.4 et 5.1 du RCP). **Nourrissons et enfants non vaccinés âgés ≥ 12 mois** *Nourrissons âgés de 12 à 23 mois* Les nourrissons âgés de 12 à 23 mois, avec un intervalle d'au moins un mois entre les doses. Une troisième dose est recommandée au cours de la deuxième année de vie. *Enfants âgés de 12 à 23 mois* Les enfants âgés de 12 à 23 mois, avec un intervalle d'au moins 2 mois entre les doses (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 2 à 17 ans** Une seule dose de 0,5 ml. **Schéma vaccinal de Prevenar 13 pour les nourrissons et enfants préalablement vaccinés** Prevenar (7-valent) (sérotypes 4, 6B, 9V, 14, 18C, 19F et 23F de *Streptococcus pneumoniae*) Prevenar 13 contient les 7 mêmes sérotypes que ceux inclus dans Prevenar et utilise la même protéine vectrice CRM<sub>197</sub>. Les nourrissons et enfants qui ont commencé la vaccination par Prevenar peuvent passer à Prevenar 13 à tout moment du schéma. **Jeunes enfants (12-59 mois) complètement immunisés avec Prevenar (7-valent)** Les jeunes enfants qui sont considérés comme complètement immunisés avec Prevenar (7-valent) doivent recevoir une dose de 0,5 ml de Prevenar 13 afin d'induire une réponse immunitaire vis-à-vis des 6 sérotypes additionnels. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 5 à 17 ans** Les enfants âgés de 5 à 17 ans peuvent recevoir une seule dose de Prevenar 13 s'ils ont préalablement été vaccinés avec une ou plusieurs doses de Prevenar. Cette dose de Prevenar 13 doit être administrée au moins 8 semaines après la dernière dose de Prevenar (7-valent) (voir rubrique 5.1 du RCP). **Adultes âgés de 18 ans et plus et personnes âgées** Une seule dose. La nécessité de revacciner avec une dose supplémentaire de Prevenar 13 n'a pas été établie. Indépendamment du statut de primovaccination pneumococcique, si l'utilisation du vaccin pneumococcique polysaccharidique 23-valent est considérée appropriée, Prevenar 13 peut être administré en premier (voir rubriques 4.5 et 5.1 du RCP). **Populations particulières** Les personnes ayant des affections sous-jacentes les prédisposant à des infections invasives par pneumocoque (comme la drépanocytose ou une infection à VIH), et compris celles qui ont été vaccinées antérieurement avec une ou plusieurs doses de vaccin 23-valent pneumococcique polysaccharidique, peuvent recevoir une dose supplémentaire de Prevenar 13. Les personnes ayant une maladie chronique ou leurmeur, patients avec une maladie chronique ou leurmeur, patients éthylliques avec ou sans cirrhose, patients avec une atteinte rénale chronique, patients avec une brèche méningée ou un implant cochléaire, patients immunodéprimés.

\* Patients avec une affection pulmonaire chronique ou leurmeur, patients avec une maladie chronique ou leurmeur, patients éthylliques avec ou sans cirrhose, patients avec une atteinte rénale chronique, patients avec une brèche méningée ou un implant cochléaire, patients immunodéprimés.

\* En accord avec les recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque.

Convention publiée au Mémorial A, le 03/08/2018.

Aujourd'hui plus que jamais, dans le cadre de la pandémie actuelle, il est facile d'oublier qu'il existe d'autres maladies respiratoires infectieuses graves que nous devons continuer à prévenir.

## VACCINEZ AUSSI CONTRE LES PNEUMOCOQUES.

Le profil de sécurité de Prevenar 13 a été comparable à celui de Prevenar. Les fréquences suivantes sont basées sur les effets indésirables issus des études cliniques Prevenar 13: **Affections du système immunitaire**: Rare: Réaction d'hypersensibilité tout odème face, dyspnée, bronchospasme. **Affections du système nerveux**: Peu fréquent: Convulsions (y compris convulsions fébriles). Rare: Épisode d'hypotension-hyperactivité. **Affections gastro-intestinales**: Très fréquent: Perte d'appétit, Fréquent: Vomissement, diarrhée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Fréquent: Eruption, Peu fréquent: Urticaire ou éruption de type urticaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Très fréquent: Fièvre; irritabilité; érythème, induration/tuméfaction ou douleur/sensibilité au site de vaccination; somnolence; sommeil de mauvaise qualité/réelle ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après la dose de rappel et chez les enfants plus âgés (âgés de 2 à 5 ans)), Fréquent: Fièvre > 38°C; altération des mouvements au site de vaccination (due à la douleur); érythème ou induration/tuméfaction au site de vaccination de 2,5 cm-7,0 cm (après vaccination chez le nourrisson). Peu fréquent: Érythème, induration/tuméfaction > 7,0 cm au site de vaccination; pleurs. **Information supplémentaire** chez les populations particulières. **Après** chez les grands prématurés (nés à 28 semaines de grossesse ou moins) (voir rubrique 4.4 du RCP). **Enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans** La sécurité du produit a été évaluée chez 592 enfants (294 enfants âgés de 5 à 10 ans préalablement immunisés avec au moins une dose de Prevenar et 298 enfants âgés de 10 à 17 ans, qui n'avaient pas reçu de vaccin pneumococcique). Chez les enfants

Prevenar 13 depuis la commercialisation Les effets suivants sont considérés comme des effets indésirables de Prevenar 13, cas d'effets plus fréquents que ceux attendus, les fréquences ne peuvent être déterminées et sont donc considérées comme indéterminées. **Affections hématologiques et du système lymphatique**: Lymphadénopathie (localisée à la région du site de vaccination) **Affections du système immunitaire**: Réaction anaphylactique/anaphylactoïde comprenant le choc; angioedème. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané**: Érythème polymorphe. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Urticaire au site de vaccination; dermatite au site de vaccination; prurit au site de vaccination; bouffée vasomotrice. **Déclaration des effets indésirables suspects**: La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, en Belgique: EURSTAT@fda.fgov.be, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adverse@drugregulation.fagg-afmps.be. **TITULAIRES DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe MA EIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/09/590/002. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 11/2020. **MÉTHODE DE DÉLIVRANCE** EU/1/09/590/002. Informations supplémentaires détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu/>.



210714 - Juillet 2021

## Où il est question d'illusion sécuritaire



Le mois dernier, le ministre français de la santé, Olivier Véran, annonçait «quelque 3.000» suspensions signifiées à des personnels de santé non-vaccinés en France. Il s'agissait de personnels «des établissements de santé ou médico-sociaux qui n'étaient pas encore rentrés dans un parcours de vaccination» contre la Covid-19. Le ministre a également évoqué «quelques dizaines de démissions» chez les soignants. Pour donner une mesure de ce chiffre, environ 2.000 patients Covid-19 étaient hospitalisés à la même période en soins intensifs en France.

Plus récemment, Sajid Javid, l'homologue britannique d'Olivier Véran, affirmait que «*le personnel soignant doit se faire vacciner ou chercher un autre job*». Et en Belgique, on proposait de publier le pourcentage de vaccination dans les différents centres hospitaliers.

Dans le même temps, le Premier ministre belge Alexander De Croo désignait d'un ton accusateur les derniers vecteurs - à ses yeux - de l'épidémie: «*Cette épidémie est en train de devenir une épidémie de personnes non vaccinées. On rassemble aujourd'hui dans les soins intensifs des personnes qui ne sont pas vaccinées. Ce n'est pas acceptable. Ces personnes mettent en danger d'autres personnes*».

### Quel courage politique?

Vis-à-vis de ses soignants, la France a fait un choix clair. On peut être d'accord ou non avec la décision, on peut déplorer sa rudesse, mais elle semble respecter les règles d'un Etat de droit. Ce qui me paraît moins acceptable, en revanche, c'est que des dirigeants puissent ainsi encourager la discrimination et la stigmatisation à l'encontre d'une part de la population qui n'a *sensu stricto* rien à se reprocher en l'absence d'obligation vaccinale généralisée. Et tel est le cas du «mur du déshonneur» proposé par nos voisins belges ou de la stratégie qui consiste, via le passeport sanitaire, à rendre la vie virtuellement impossible aux récalcitrants, ou pire encore à ériger une part de la population en boucs émissaires.

...

...

Il est intéressant de constater par ailleurs combien le passeport sanitaire crée une fausse impression de sécurité dans la population. En assistant, comme je l'ai fait pour la première fois depuis de nombreux mois, à un concert réservé aux titulaires du précieux sésame, j'ai ainsi pu observer la scène surréaliste d'une file d'entrée tombant le masque après le passage des contrôles, convaincue d'entrer dans un sanctuaire préservé.

## La peur du non-vacciné

Autre phénomène interpellant: l'illusion sécuritaire sélective. Ce syndrome, qui se manifeste généralement par la peur spécifique des non-vaccinés, semble directement induit par les errances de la communication des autorités, qui entretiennent la conviction que la vaccination empêcherait la propagation virale. On retrouve ainsi concomitamment dans un même lieu des patients vaccinés, qui restent susceptibles de propagation virale, d'une part, et des patients non vaccinés, mais testés négatifs, d'autre part. Au vu de ce paradoxe, il apparaît clairement que du point de vue épidémiologique le pass sanitaire est une aberration complète.

Une de plus, certes, parmi les innombrables contraintes arbitraires que nous nous sommes laissé imposer depuis cette funeste année 2020.

*Dr Eric Mertens*



**Letz be healthy à disposition de vos patients,  
dans votre salle d'attente?**  
Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?  
Un service offert gratuitement au corps médical,  
sur simple mail à: [info@connexims.lu](mailto:info@connexims.lu)



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique Effets indésirables pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **Jyseleca 100 / 200 mg comprimés pelliculés**: Chaque comprimé pelliculé contient du maléate de filgotinib correspondant à 100 mg ou 200 mg de filgotinib. Chaque comprimé pelliculé de 100 mg contient 76 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Chaque comprimé pelliculé de 200 mg contient 152 mg de lactose (sous forme de monohydrate). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP). **Forme pharmaceutique**: Comprimé pelliculé. **Jyseleca 100 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 12 x 7 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 100 » sur l'autre face. **Jyseleca 200 mg comprimés pelliculés**: Comprimé pelliculé, en forme de gélule, de 17 x 8 mm, de couleur beige portant l'inscription « GSI » sur une face et « 200 » sur l'autre face. **Indication**: Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX). **Posologie et mode d'administration**: Le traitement par le filgotinib doit être initié par un médecin expérimenté dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde. **Posologie** La dose recommandée de filgotinib chez les patients adultes atteints de polyarthrite rhumatoïde est de 200 mg une fois par jour. **Surveillance des paramètres biologiques, et instauration ou interruption du traitement** Les recommandations concernant la surveillance des paramètres biologiques, et l'instauration ou l'interruption du traitement, sont fournies dans le Tableau 1. Si un patient présente une infection grave, le traitement doit être interrompu jusqu'à ce que celle-ci soit contrôlée (voir rubrique 4.4 du RCP). **Tableau 1: Paramètres biologiques et recommandations de surveillance:**

**Paramètre biologique:** Nombre absolu de polynucléaires neutrophiles (NAN). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAN est < 1 x 10<sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAN est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Nombre absolu des lymphocytes (NAL). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si le NAL est < 0,5 x 10<sup>9</sup> cellules/L. Le traitement peut être repris une fois que le NAL est revenu à une valeur supérieure à celle-ci. **Paramètre biologique:** Hémoglobine (Hb). **Action:** Le traitement ne doit pas être initié, ou doit être interrompu, si l'Hb est < 8 g/dL. Le traitement peut être repris une fois que l'Hb est revenue à une valeur supérieure à celle-ci.

**Recommandation de surveillance:** Avant l'instauration du traitement, puis conformément à la prise en charge habituelle du patient. **Paramètre biologique:** Paramètres lipidiques. **Action:** Les patients doivent être pris en charge conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie. **Recommandation de surveillance:** 12 semaines après l'instauration du traitement, puis conformément aux recommandations cliniques internationales sur l'hyperlipidémie.

**Populations particulières:** Personnes âgées Une dose initiale de 100 mg une fois par jour est recommandée chez les patients âgés de 75 ans et plus, en raison de données cliniques limitées. **Insuffisance rénale:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 mL/min). Une dose de 100 mg de filgotinib une fois par jour est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (ClCr 15 à < 60 mL/min). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients atteints d'une insuffisance rénale terminale (ClCr < 15 mL/min) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Insuffisance hépatique:** Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, ou modérée (Child-Pugh A ou B). Le filgotinib n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (grade C de Child-Pugh) et son administration n'est, par conséquent, pas recommandée chez ces patients (voir rubrique 5.2 du RCP). **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité du filgotinib chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été évaluées. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie orale. Jyseleca peut être pris avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2 du RCP). Il n'a pas été étudié si les comprimés pouvaient être divisés, écrasés, ou mâchés, et il est recommandé que les comprimés soient avalés en entier. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. Tuberculose (TB) active ou infections graves actives (voir rubrique 4.4 du RCP). Grossesse (voir rubrique 4.6 du RCP). **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les nausées (3,5 %), l'infection des voies respiratoires supérieures (3,3 %), l'infection des voies urinaires (1,7 %) et les sensations vertigineuses (1,2 %). **Tableau récapitulatif des effets indésirables** Les effets indésirables suivants sont basés sur les études cliniques (Tableau 2). Les effets indésirables sont répertoriés ci-dessous par classe de système d'organe et fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent (≥ 1/100, < 1/10) et peu fréquent (< 1/1000, < 1/100). **Tableau 2: Infections et infections:** Fréquence: Effet indésirable: Infection des voies urinaires, Infection des voies respiratoires supérieures. Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Zona Pneumonie. Affections hématologiques et du système lymphatique: Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Neutropénie. Troubles du métabolisme et de la nutrition: Fréquence: Peu fréquent. Effet indésirable: Hypertension artérielle. Affections du système nerveux: Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Sensations vertigineuses. Affections gastro-intestinales: Fréquence: Fréquent. Effet indésirable: Nausées. Investigations: Peu fréquent. Effet indésirable: Augmentation de la créatinine phosphokinase dans le sang. \* Fréquence basée sur la période pré-securours contrôlée contre placebo (Semaine 12) cumulée sur les études FINCH 1 et 2, et DARWIN 1 et 2, pour les patients ayant reçu filgotinib 200 mg. Modification des paramètres biologiques Créatinine Le traitement par le filgotinib a induit une augmentation de la créatinine sérique. À la semaine

24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (écart type (ET)) par rapport à l'inclusion de la créatinine sérique était respectivement de 0,07 (0,12) et de 0,04 (0,11) mg/dL pour filgotinib 200 mg et 100 mg. Les valeurs moyennes de créatinine sont restées comprises dans les limites de la normale. Lipides Le traitement par le filgotinib a été associé à des augmentations dose-dépendantes des taux de cholestérol total et HDL, tandis que les taux de cholestérol LDL ont été légèrement augmentés. Les rappors LDL/HDL sont restés généralement inchangés. Des changements lipidiques ont été observés au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restés stables par la suite. Description de certains effets indésirables Infections Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs (FINCH 1, FINCH 2, DARWIN 1 et DARWIN 2), la fréquence des infections pendant 12 semaines était de 18,1 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 13,3 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections pendant 24 semaines était respectivement de 25,2 % et de 23,1 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 24,5 % dans le groupe MTX seul. Le taux d'incidence ajusté en fonction de l'exposition (TIAE) des infections pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 26,5 pour 100 patients-années d'exposition (PAE). Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections graves pendant 12 semaines était de 1,0 % dans le groupe filgotinib 200 mg versus 0,6 % dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections graves pendant 24 semaines était respectivement de 1,4 % et de 1,0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie et filgotinib 200 mg plus MTX versus 1,0 % dans le groupe MTX seul. Le TIAE global des infections graves pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 1,7 par 100 PAE. L'infection grave la plus fréquente était la pneumonie. Le TIAE des infections graves est resté stable lors d'une exposition à long terme. Le taux d'incidence des infections graves était supérieur chez les patients de 75 ans et plus, bien que les données soient limitées. Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, la fréquence des infections après 12 semaines pour filgotinib 200 mg comparée au placebo était : infection des voies respiratoires supérieures (3,3 % versus 1,8 %), infection des voies urinaires (1,7 % versus 0,9 %), pneumonie (0,6 % versus 0,4 %) et zona (0,1 % versus 0,3 %). La plupart des cas de zona impliquaient un seul dermatome et étaient non graves. Infections opportunistes (hors TB) Dans les études cliniques contrôlées contre placebo en association avec des csDMARDs, aucune infection opportuniste n'a été observée pendant 12 semaines dans le groupe filgotinib 200 mg ni dans le groupe placebo. Dans l'étude contrôlée contre MTX FINCH 3, la fréquence des infections opportunistes pendant 24 semaines était respectivement de 0 % de 0,2 % et de 0 % dans les groupes filgotinib 200 mg en monothérapie, filgotinib 200 mg plus MTX et MTX seul. Le TIAE global des infections opportunistes pour le groupe filgotinib 200 mg dans les sept études cliniques de phase II et III (2 267 patients) était de 0,1 par 100 PAE. Nausées Les nausées étaient généralement transitoires et rapportées au cours des 24 premières semaines de traitement par le filgotinib. Créatine phosphokinase Des élévations dose-dépendantes de la créatine phosphokinase (CPK) se sont produites au cours des 12 premières semaines de traitement par le filgotinib et sont restées stables par la suite. À la semaine 24 des études de phase III (FINCH 1, 2 et 3), l'augmentation moyenne (ET) par rapport à l'inclusion de la CPK était respectivement de 16 (449), de 61 (260) et de 33 (60) U/L pour le placebo, le filgotinib 200 mg et le filgotinib 100 mg. Dans les études de phase III contrôlées contre placebo avec des csDMARDs (FINCH 1 et FINCH 2) pendant 12 semaines, des élévations de la normale (LSN) ont été rapportées respectivement chez 0,5 %, 0,3 % et 0,3 % des patients dans les groupes placebo, filgotinib 200 mg et filgotinib 100 mg. La plupart des élévations > 5 x LSN n'ont pas nécessité l'arrêt du traitement. Expérience des études d'extension à long terme Dans l'étude d'extension à long terme DARWIN 3, parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 1 (N = 497), 238 patients ont reçu du filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans ; parmi les patients inclus dans l'étude DARWIN 2 (N = 242), 234 patients ont reçu le filgotinib 200 mg une fois par jour pendant une durée médiane de 4,4 ans. Le profil de sécurité du filgotinib était similaire à celui des études de phase II et III. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets

30 x 100 mg € 994,13 • 90 x 100 mg € 2 571,42  
30 x 200 mg € 994,13 • 90 x 200 mg € 2 571,42

**Jyseleca®**  
filgotinib

# MAINTENANT REMBOURSÉ DANS LA PR

## LA PUISSANCE DOMPTÉE\*

**JYSELECA® EST UN INHIBITEUR PRÉFÉRENTIEL DE JAK1, PRIS PAR VOIE ORALE UNE FOIS PAR JOUR, QUI COMBINE UNE EFFICACITÉ RAPIDE ET DURABLE AVEC UN PROFIL DE SÉCURITÉ PROUVÉ<sup>1-3</sup>**

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

Jyseleca est indiqué dans le traitement de la polyarthrite rhumatoïde active modérée à sévère chez des patients adultes qui ont présenté une réponse inadéquate, ou une intolérance, à un ou plusieurs traitements de fond antirhumatismaux (DMARDs). Jyseleca peut être utilisé en monothérapie ou en association avec le méthotrexate (MTX).

indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 04/2021. 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. **BeneLux.safety@galapagos.com**  
**Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation: PR:** polyarthrite rhumatoïde.  
LU-RA-FIL-202103-00001

indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Galilée 5/03, B-10210 Bruxelles ou Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be, e-mail: ad@afmps.be. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:** Galapagos Ireland, U.K., Carrigrohilly, County Cork, T45 DP77, Irlande. **Représentant local:** Galapagos Biopharma Belgium BV, Generaal De Wittelaan 111 A3, 2800 Mechelen. **Numéros d'autorisation de mise sur le marché:** EU/1/20/1480/001-002-003-004. **Mode de délivrance:** Sur prescription médicale. **Date de mise à jour du texte:** 04/2021. 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. **BeneLux.safety@galapagos.com**  
**Références:** 1. Jyseleca SmPC, Avril 2021; 2. Combe et al, Ann Rheum Dis, Janvier 2021; 3. Genovese M, et al. JAMA. 2019;322(4):315-325. doi:10.1001/jama.2019.9055. **Abréviation: PR:** polyarthrite rhumatoïde.  
LU-RA-FIL-202103-00001

**Galapagos**

# PROS, LA FLEXIBILITÉ EST VOTRE QUOTIDIEN ? NOUS AUSSI

Nos conseillers se déplacent  
chez vous pour vous proposer  
un service au meilleur prix !

RDV SUR [TANGO.LU](https://www.tango.lu)  
OU AU 27 777 377



Centrale téléphonique  
à 9,90€/mois htva



Abonnements mobiles  
pour l'international



Tango Fibre Bizz

tango))

( [tango.lu](https://www.tango.lu) )

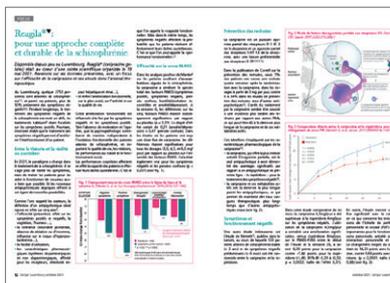
# Sommaire

12

## ACTU

- Infections respiratoires: qu'attendre pour cet hiver?
- 20<sup>e</sup> anniversaire de l'INCCI
- Nouveau CHL Praxisentren Marnach

16



## FOCUS

Reagila<sup>®</sup>▼: pour une approche complète et durable de la schizophrénie

23



## CAS CLINIQUE

Diarrhée récurrente

27



## RECHERCHE

Faire progresser le traitement de la maladie de Parkinson

31



## REGULATORY

Visite guidée du RCP **2<sup>e</sup> partie**  
Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé des Caractéristiques du Produit: gros plan sur les sections 1, 2, 3 et 6 du RCP

Testez vos connaissances



36



## CONGRESS ESC

- Prévention cardiovasculaire par siRNA anti-PCSK9: réduire les LDL-cholestérol par une injection annuelle
- Fibrillation auriculaire: LOOP minimise la valeur d'une surveillance continue du rythme cardiaque

mediQuality  
from Medscape

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

42



**DROIT & MÉDECINE** .....

Le port de signes religieux par les professionnels de la santé: liberté ou délicate neutralité ?

46



**MEETING** .....

L'immunothérapie allergénique ou désensibilisation: mode d'emploi

50



**ÉVASION** .....

Hostellerie des Châteaux & Spa\*\*\*\* Hôtel Spa Alsace

52



**HISTOIRE DE LA MÉDECINE** ..

Survivances romaines<sup>(2)</sup>

56



**SORTIES** .....

ERA, *The Illusion of the End*, Jean-Baptiste Guégan

59



**INTERVIEW** .....

**Dr Martine Zenner**

La prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire

**Marc Plata**

Vous avez dit «thérapeute respiratoire»?

66

**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 hépatique 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**: 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, Dysexhésie, 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 nouveauné. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration**: Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. <sup>1</sup>Troubles du sommeil : insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dysomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. <sup>2</sup>Akathisie: akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. <sup>3</sup>Parkinsonisme : akinésie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculoso-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. <sup>4</sup>Dystonie: blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. <sup>5</sup>Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux : trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabelle anormal, hyporéflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. <sup>6</sup>Dyskinésie : choroathétose, dyskinésie, faciès grimaçant, crise oculogire, 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: adverse-drugreactions@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 5615. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-med

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., Gyömöri út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/17/209/001-040 **MODE DE DELIVRANCE** 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. Easley W et al. Schizophr Res. 2018;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**

# Infections respiratoires: qu'attendre pour cet hiver?

Il y a quelques semaines, l'ECDC (European Centre for Disease Prevention and Control) publiait son rapport épidémiologique annuel sur la saison influenza 2020-2021. Pour l'heure, on se prépare dans tous les pays à la saison de vaccination à venir. En effet, si l'hiver dernier a été estompé par la COVID-19, on peut affirmer que pour la saison à venir les vaccinations contre la grippe saisonnière et les infections à pneumocoques seront une priorité.

Dr E. Mertens

Au sein de l'Union Européenne, l'activité grippale est restée à un niveau égal ou inférieur aux niveaux intersaisonniers tout au long de la saison 2020-21, probablement en raison de l'impact des différentes mesures sanitaires et sociales mises en œuvre pour réduire la transmission du SRAS-CoV-2.

Par rapport aux saisons précédentes, un nombre légèrement inférieur d'échantillons a été testé dans le cadre de la surveillance sentinelle et un nombre similaire dans le cadre de la surveillance non sentinelle. Tou-

tefois, on a constaté une diminution remarquable du nombre d'infections grippales détectées, avec des chiffres hebdomadaires étant similaires à ceux rapportés pendant les périodes intersaisonniers. Ainsi, sur plus de 20.000 spécimens testés provenant de sites sentinelles, seuls 10 se sont révélés positifs, avec un peu plus de virus de type B que de type A. Seules des détections positives sporadiques ont été observées, sans schéma saisonnier clair. Au total, le taux de positivité pour la grippe des échantillons sentinelles est resté aux niveaux de base tout au long de la saison.



## Mortalité de la grippe effacée par la COVID-19

Du jamais vu, donc. D'ailleurs, aucun cas de grippe hospitalisé n'a été signalé par les pays de l'UE/EEE au cours de la saison 2020-21 et aucun décès dû à la grippe n'a été signalé cette saison.

Comme on le sait, les données regroupées de 28 pays européens participant au projet EuroMOMO ont montré une surmortalité toutes causes confondues.

Cette augmentation globale de la mortalité est due à une surmortalité dans quelques pays, alors que la plupart des pays ont connu des niveaux de mortalité normaux. Étant donné qu'aucune circulation de la grippe n'a été signalée cette saison, les niveaux élevés de surmortalité toutes causes confondues peuvent être principalement attribués à la COVID-19 et aux vagues de chaleur pendant les mois d'été.

## Impact sur la caractérisation de la combinaison vaccinale

La pandémie de COVID-19 a également eu des répercussions sur le nombre de virus génétiquement carac-

Les statistiques luxembourgeoises de REVILUX (RESPIRATORY VIRUSES IN LUXEMBOURG), montrent nettement qu'en 2020-2021, la courbe des infections grippales est restée aux niveaux de base tout au long de la saison.

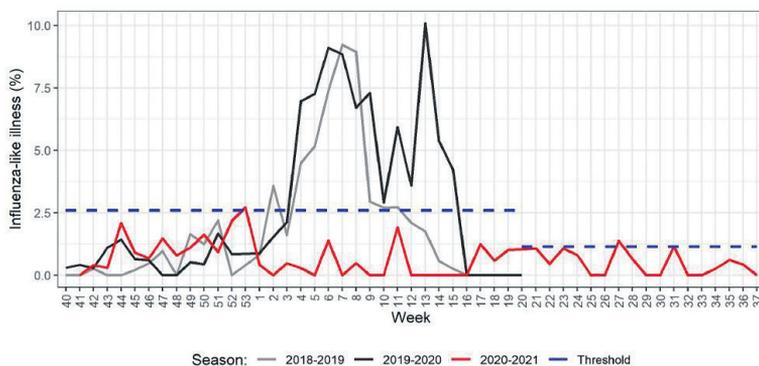


Figure 1. Percentage of patients with influenza-like illness over the last three seasons

Source: <https://lns.lu/departement/microbiologie/revilux/>



«Avec la levée des mesures de restriction des déplacements et des rassemblements, on peut s'attendre à voir recirculer le virus de la grippe saisonnière, et à le retrouver parmi les causes d'hospitalisations dans les groupes à risque.»

septicémies et des pneumonies avec bactériémie mais aussi de sinusites, d'otites et d'exacerbations d'affections pulmonaires chroniques obstructives. La vaccination est donc plus que jamais essentielle.

Rappelons qu'au Grand-Duché, la vaccination contre le pneumocoque est remboursée et que le Conseil supérieur des maladies infectieuses recommande la vaccination contre le pneumocoque des patients à risque spécifique et des personnes âgées de 65 ans. ■

La vaccination contre le pneumocoque est recommandée pour tous les adultes de plus de 65 ans ainsi qu'en présence des risques spécifiques suivants: tabagisme, affection pulmonaire chronique, maladie cardiaque chronique, éthylisme avec ou sans cirrhose, atteinte rénale chronique, brèche méningée ou implant cochléaire, immunodépression.

Sources:

- European Centre for Disease Prevention and Control. Seasonal influenza. In: ECDC. Annual epidemiological report 2020. Stockholm: ECDC; 2021.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Invasive pneumococcal disease. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2018. Stockholm: ECDC; 2020.
- Recommandations luxembourgeoises du Conseil Supérieur des Maladies Infectieuses relatives à la vaccination contre le pneumocoque. Convention publiée au Mémorial A, le 03/08/2018.

térisés au cours de la saison 2020-21, qui a été inférieur à celui des saisons précédentes. Cela pourrait avoir un impact sur la saison à venir, car la caractérisation antigénique et génétique des virus est essentielle pour la sélection des composants viraux vaccinaux les plus appropriés.

Le très faible niveau de détections pour la saison 2020-21 par rapport aux saisons précédentes soulève donc la question de savoir ce à quoi ressemblera la saison 2021-22. Elle pourrait être similaire à celle de 2020-21 ou revenir à une saison plus typique, avec poursuite de la circulation du SRAS-CoV-2.

Ce qui est certain, c'est qu'avec la levée des mesures de restriction des déplacements et des rassemblements, on peut s'attendre à voir recirculer le virus de la grippe saisonnière, et à le retrouver parmi les causes d'hospitalisations dans les groupes à risque.

## **Pneumocoque: ne pas lâcher la garde non plus**

En ce qui concerne les infections à pneumocoques, à l'heure où nous mettons sous presse le dernier rapport ECDC disponible date de septembre

2020. Il montre qu'en 2018, 24.663 cas confirmés d'infections invasives à pneumocoques ont été signalés au sein de l'Union. Le Royaume-Uni a déclaré le nombre le plus élevé de cas confirmés, suivi par la France. Il montre aussi une croissance continue depuis 2014.

En termes de groupes à risque, les taux par âge étaient les plus élevés chez les adultes âgés de 65 ans ou plus et chez les nourrissons de moins d'un an (14,4 cas confirmés pour 100.000 habitants, et plus élevés chez les hommes que chez les femmes.

## **Que retenir en pratique?**

Les saisons «normales» - et la saison 2021-2022 devraient s'en rapprocher, les infections à pneumocoque provoquent plusieurs milliers d'hospitalisations et plusieurs centaines de décès chaque hiver dans un pays comme la Belgique. Le Luxembourg n'y échappe évidemment pas non plus, et ces victimes pourraient le plus souvent être évitées par la vaccination.

Le pneumocoque (*Streptococcus pneumoniae*) est responsable d'infections invasives comme des méningites, des

# 20<sup>e</sup> anniversaire de l'INCCI

Ce 29 septembre, jour du World Heart Day 2021, a été célébré le 20<sup>e</sup> anniversaire de l'Institut National de Chirurgie Cardiaque et de Cardiologie Interventionnelle. Une date hautement symbolique de la place prise par l'INCCI dans la prise en charge lourde des maladies cardiaques au Grand-Duché de Luxembourg.

L'INCCI, communément appelé Haerz-Zenter, a une vocation de soins et d'organisation médicale à l'échelle du pays dans le domaine de la pathologie cardiaque. Cette vocation vise à assurer des soins de haute technicité de haute qualité, à fédérer l'ensemble des acteurs hospitaliers et extrahospitaliers impliqués dans la prise en charge multidisciplinaire des patients.

L'Institut se compose aujourd'hui d'une équipe de près de 160 collaborateurs. Sa singularité et son autonomie ont permis d'entretenir d'excellentes relations avec les médecins référents, avec les 4 centres hospitaliers du pays et le Corps grand-ducal d'incendie et de secours (CGDIS), avec lesquels il collabore de manière étroite. En vingt années de fonctionnement, l'INCCI a pris en charge près de 50.000 patients et son activité s'est développée de manière importante.

Cet événement fut l'occasion d'associer l'EACTS (*European Association of Cardio Thoracic Surgery*) ainsi que M. Théodore By, responsable européen du «*Quality improvement programm*» pour l'association européenne de chirurgie cardio-thoracique. Avec 4.000 membres actifs, l'EACTS est l'une des organisations de chirurgie cardiaque les plus importantes au monde. Avec l'ESC (*European Society of Cardiology*), elle diffuse et partage les bonnes pratiques à appliquer.

L'INCCI s'inscrit ainsi dans une démarche d'amélioration continue et de développement de projets innovants, parmi lesquels on peut mentionner la mise en place d'une optimisation de la prise en charge ambulatoire à travers le *Cardiounge* et l'utilisation des infrastructures de pointe dans les meilleures conditions de sécurité en radioprotection.

INCCI  
HAERZ  
ZENTER



institut national  
de chirurgie  
cardiaque et  
de cardiologie  
interventionnelle

L'optimisation des réglages des machines de radioscopie, radiographie à forte puissance et le contrôle systématique des irradiations reçues par le patient montrent ainsi que l'Institut se classe parmi les meilleurs à l'échelle européenne dans ses performances.

La mise en œuvre de protocoles de soins complexes qui améliorent la performance, comme l'algorithme de prise en charge des ARCA (Arrêt Cardiaque Extra Hospitalier) et la coordination médico-chirurgicale (*Heart Team*) ont aussi permis de traiter de plus en plus de patients d'année en année.

Enfin, dans le cadre de la pandémie Covid-19, l'INCCI s'est aussi mobilisé pour porter assistance aux patients atteints de formes graves de la maladie, en coordination avec les 4 centres hospitaliers généraux du Luxembourg et le CGDIS, notamment par la mise en œuvre des méthodes d'assistance circulatoire et respiratoire de type ECMO pour le pays. ■

Source: communiqué de presse de l'INCCI

## Nouveau CHL Praxiszentrum Marnach

Dans la volonté de décentraliser l'accès de la population à son offre de médecine spécialisée, le CHL vous annonce l'ouverture officielle du CHL Praxiszentrum Marnach localisé au Centre Médical Nordstroos.

Compte tenu du succès grandissant des trois premiers CHL Praxiszentren (situés à Grevenmacher, Mersch et Steinfort), le CHL Praxiszentrum Marnach a ouvert ses portes en septembre 2021. Les habitants de la commune de Clervaux et des communes avoisinantes peuvent désormais bénéficier de consultations spécialisées par des médecins spécialistes venant du CHL.

Les médecins spécialistes des CHL Praxiszentren travaillent en concert avec les médecins généralistes et les spécialistes de la région pour apporter une aide technique et pratique complémentaire lorsque les besoins des patients le nécessitent.



Les consultations médico-soignantes proposées actuellement au CHL Praxiszentrum Marnach:

- Chirurgie digestive et viscérale (focus sur les chirurgies du foie et du pancréas)
- Chirurgie vasculaire
- Clinique de l'obésité
- Endocrinologie-diabétologie adultes
- Endocrinologie-diabétologie pédiatrique
- Neurologie
- Gynécologie
- Soins de plaies diabétiques (consultation infirmière)

Source: communiqué CHL

Dafalgan® Forte 1g Effervescent	8 comprimés	3,07 €
	20 comprimés	7,65 €
	40 comprimés	13,72 €
Dafalgan® 500mg Effervescent	20 comprimés	4,55 €
	40 comprimés	8,10 €

# DAFALGAN® FORTE EFFERVESCENT

## AGIT 2X PLUS VITE QUE LE COMPRIMÉ SEC\*



\*de la gamme

\*\*Délai moyen de perception de l'effet. Réf: RCP Dafalgan



**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents**

**COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 1000 mg de paracétamol. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 500 mg de paracétamol. Excipients à effet notoire : DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient 565 mg de sodium, 252,2 mg de sorbitol, 39 mg d'aspartame et 120 mg de benzoate de sodium. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents contient 412,4 mg de sodium, 300,0 mg de sorbitol et 60,61 mg de benzoate de sodium.

**FORME PHARMACEUTIQUE** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : comprimés blancs, plats, solubles dans l'eau en produisant une réaction d'effervescence. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

**INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** DAFALGAN est indiqué chez les patients pour le traitement symptomatique de la douleur et de la fièvre.

**POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie Comme pour tout analgésique, le traitement sera aussi bref que possible et sa durée strictement adaptée à celle de la symptomatologie. Pour éviter tout risque de surdosage, il y a lieu de vérifier que les traitements concomitants (incluant les médicaments en vente libre et délivrés sous prescription) ne contiennent pas de paracétamol. **Adultes et adolescents à partir de 50 kg:** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents. Ce dosage élevé peut être utile pour contrôler l'analgésie chez certains patients. La posologie unitaire usuelle est un comprimé à 1 g par prise, à renouveler au bout de 6 à 8 heures. En cas de besoin, la prise peut être répétée au bout de 4 heures minimum. La dose recommandée est de 3 g de paracétamol par jour, soit 3 comprimés par jour. En cas de douleurs plus intenses, la posologie maximale peut être augmentée jusqu'à 4 g (4 comprimés) par jour. Toujours respecter un intervalle de 4 heures entre deux prises. Recommandation posologique : Adultes et adolescents à partir de 50 kg : Forme pharmaceutique : Comprimés effervescents, Dosage : 1 g, Posologie : 1 comprimé, 3 à 4 fois par jour ; Forme pharmaceutique : Comprimés effervescents, Dosage : 500 mg, Posologie : 1 à 2 comprimés, 3 à 4 fois par jour. **Insuffisance rénale :** En cas d'insuffisance rénale, l'intervalle minimum entre deux prises sera modifié selon le schéma suivant : Clairance de la créatinine  $cl > 50$  ml/min : Intervalle 4 heures ; Clairance de la créatinine  $10 < cl < 50$  ml/min : Intervalle 6 heures ; Clairance de la créatinine  $cl < 10$  ml/min : Intervalle 8 heures. Ne pas dépasser 3 g de paracétamol par jour. **Insuffisance hépatique :** Chez les patients présentant une diminution de la fonction hépatique, la dose doit être réduite ou l'intervalle d'administration prolongé. La dose quotidienne ne peut être supérieure à 60 mg/kg/jour (ne pas dépasser 2 g/jour) dans les situations suivantes : Adulte pesant moins de 50 kg, Maladie hépatique chronique ou maladie hépatique active compensée, particulièrement ceux présentant une insuffisance hépatocellulaire légère à modérée, Syndrome de Gilbert (ictère familial non hémolytique), Alcoolisme chronique, Malnutrition chronique (faible réserve de glutathion hépatique), Déshydratation. **Alcoolisme chronique :** Une consommation chronique d'alcool peut abaisser le seuil de toxicité de paracétamol. Chez ces patients l'intervalle entre deux prises sera au minimum de 8 heures. Ne pas dépasser 2 g de paracétamol par jour. **Population gériatrique :** Un ajustement de la dose n'est généralement pas nécessaire chez les patients âgés. Il faut toutefois tenir compte du fait que l'insuffisance rénale et / ou hépatique survient plus souvent chez les sujets âgés. **Population pédiatrique : Enfants jusqu'à 50 kg :** Chez les enfants, le dosage doit être déterminé en fonction du poids de l'enfant. La posologie recommandée chez l'enfant est de 15 mg/kg, toutes les 6 heures (soit 40 à 60 mg/kg/24 heures). En cas de jaunisse, cette posologie sera réduite de moitié. La dose maximale à ne pas dépasser est de 60 mg/kg/24 heures. DAFALGAN 500 mg n'est pas recommandé chez les enfants de moins de 12 ans. Poids corporel : De 33 kg à < 50 kg, Dose : 500 mg, Intervalle entre les prises : 6 heures, Dose Journalière Maximale : 4 comprimés (2000 mg). Les prises systématiques permettent d'éviter les oscillations de douleur ou de fièvre. Toujours respecter un intervalle de 4 heures minimum entre deux prises. Ne pas administrer au-delà de 2 à 3 jours sans avis médical. **Mode d'administration** Comprimés effervescents : Dissoudre les comprimés dans un verre d'eau. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité au paracétamol, à la phénacétine ou à l'un des excipients ; DAFALGAN comprimés effervescents est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au fructose (maladie héréditaire rare) ; DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents contient de l'aspartame (E951), qui se métabolise en phénylalanine, pouvant être nocif chez les patients présentant une phénylcétonurie. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables sont répertoriés par classe d'organe et selon la fréquence d'apparition. La convention suivante a été utilisée pour la classification des effets indésirables par fréquence : 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). **Classes de système/d'organe Troubles hématologiques et du système lymphatique :** Très rare : Thrombocytopénie, leucopénie, pancytopénie, neutropénie, anémie hémolytique, agranulocytose ; Fréquence indéterminée : Anémie. **Troubles du système immunitaire :** Rare : Hypersensibilité ; Fréquence indéterminée : Choc anaphylactique. **Troubles du système nerveux :** Rare : Mal de tête. **Affections vasculaires :** Fréquence indéterminée : Hypotension. **Troubles gastro-intestinaux :** Rare : Douleur abdominale diarrhée, nausées, vomissements, constipation. **Troubles hépatobiliaires :** Rare : Troubles de la fonction hépatique, insuffisance hépatique, nécrose hépatique, ictère ; Très rare : Hépatotoxicité ; Fréquence indéterminée : Hépatite, enzyme hépatique augmentée. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Rare : Prurit, éruptions, hyperhidrose, angio-œdème, urticaire, érythème ; Très rare : De très rares cas de réactions cutanées sévères ont été signalés. **Exanthème pustuleux aigu généralisé, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson.** Affections du rein et des voies urinaires : Très rare : Pyurie stérile (urine trouble) ; Fréquence indéterminée : Néphropathies (interstitielle néphrite, nécrose tubulaire) suite à l'utilisation prolongée de fortes doses. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Rare : Étourdissements, malaise. **Lésions, intoxications et complications procédurales :** Rare : Surdosage et intoxication. **Investigations :** Fréquence indéterminée : INR augmenté, INR diminué. **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 Luxembourg/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 5615 E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** UPSA 3 rue Joseph Monier 92500 Rueil-Malmaison France. Représentant local : UPSA Belgium SA/NV Boulevard Louis Schmidtdaan 87 1040 Etterbeek Belgique **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DAFALGAN FORTE 1 g comprimés effervescents : BE200697 DAFALGAN 500 mg comprimés effervescents : BE137742 **DATE D'APPROBATION DU TEXTE:** 10/2020. **MODE DE DÉLIVRANCE** Délivrance libre. BE20H054-0822 Oct 2020

# Reagila<sup>®</sup>▼: pour une approche complète et durable de la schizophrénie

Disponible depuis peu au Luxembourg, Reagila<sup>®</sup> (cariprazine gélules) était au cœur d'une soirée scientifique organisée le 19 mai 2021. Revenons sur les données présentées, avec un focus sur l'efficacité de la cariprazine et ses atouts dans l'arsenal thérapeutique.

Au Luxembourg, quelque 3750 personnes sont atteintes de schizophrénie<sup>1,2</sup>, et parmi ces patients, plus de 50% présentent des symptômes négatifs<sup>3,4,5</sup>. Pendant longtemps, le traitement des symptômes négatifs de la schizophrénie est resté un défi, les traitements habituels<sup>6</sup> étant focalisés sur les symptômes positifs. Pourtant, il est bien établi que le traitement des symptômes négatifs permet d'améliorer l'état fonctionnel d'un patient.

## Entre la théorie et la réalité au quotidien

En 2021, le paradigme a changé dans le traitement de la schizophrénie: il ne s'agit plus de traiter les symptômes, mais de traiter les patients pour les aider à fonctionner de nouveau aussi bien que possible. Et les nouveaux antipsychotiques atypiques offrent à cet égard de nouvelles possibilités.

Comme l'ont rappelé les orateurs, la définition d'un antipsychotique idéal repose en effet sur cinq axes<sup>7</sup>:

- l'efficacité (prévention, effet sur les symptômes positifs et négatifs, la cognition, l'humeur...),
- la tolérance (neutralité pondérale, absence de sédation ou d'insomnie, influence sur le risque d'hyperprolactinémie...),
- la facilité d'utilisation,
- les caractéristiques pharmacologiques (systèmes dopaminergiques et non dopaminergiques, affinité pour les récepteurs, sélectivité im-

pact hépatique et rénal...),

- et enfin l'amélioration fonctionnelle, sur le plan social, sur l'activité et sur la qualité de vie.

Cette amélioration fonctionnelle est influencée à la fois par les symptômes négatifs et les symptômes positifs. Tant l'absence de motivation et l'apathie, que la psychopathologie contribuent de manière indépendante à l'évolution fonctionnelle des patients atteints de schizophrénie, et impactent la qualité de vie, les relations, les performances au travail et le fonctionnement social.

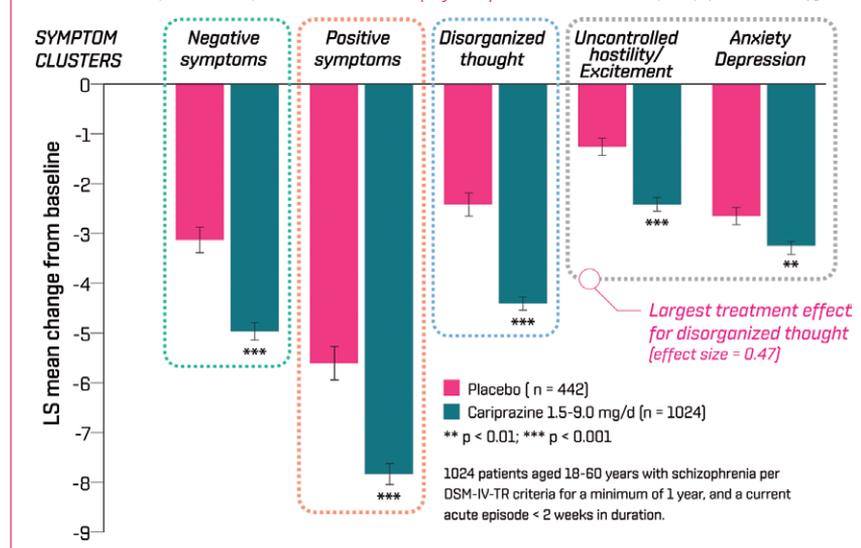
Les performances cognitives affectent en effet la capacité des patients à effectuer leurs tâches quotidiennes. C'est ce

que l'on appelle la «capacité fonctionnelle». Mais dans le même temps, les symptômes négatifs affectent la probabilité que les patients réalisent effectivement leurs tâches quotidiennes. C'est ce que l'on peut appeler la «performance fonctionnelle».<sup>1,7</sup>

## Efficacité sur le score PANSS

Dans les analyses posthoc de Marder<sup>8</sup> sur les patients souffrant d'**exacerbations aiguës** de la schizophrénie, la cariprazine a amélioré le spectre total des facteurs PANSS (symptômes positifs, symptômes négatifs, pensée confuse, hostilité/excitation incontrôlée et anxiété/dépression). A la semaine 6, les différences sur les cinq facteurs PANSS étaient statistiquement significatives par rapport au placebo ( $p < 0,01$ ). Le degré d'effet variait de 0,21 (anxiété/dépression) à 0,47 (pensée confuse). Dans les études où les patients ont reçu une dose fixe de cariprazine, les différences étaient significatives pour tous les dosages (3,0, 4,5, et 6,0 mg/jour) par rapport au placebo sur l'ensemble des facteurs PANSS. Cela était également vrai pour les symptômes négatifs et les pensées confuses ( $p < 0,001$ ) (voir fig. 1).

**Fig. 1** Changement moyen du score PANSS entre la ligne de base et la semaine 6. (Marder S, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(1):127-136)]



## Prévention des rechutes

La cariprazine est un puissant agoniste partiel des récepteurs D<sub>3</sub> / D<sub>2</sub> de la dopamine et un agoniste partiel des récepteurs 5-HT<sub>1A</sub> de la sérotonine, avec une liaison préférentielle aux récepteurs D<sub>3</sub><sup>8,9,10,11,12</sup>.

Dans la publication de Correll sur la prévention des rechutes, seuls 5% des patients ont connu une rechute quatre semaines après la randomisation avec la cariprazine, dans les dosages à partir de 3 mg par jour, contre 8 à 34% dans les études de prévention des rechutes avec d'autres antipsychotiques<sup>13</sup>. L'arrêt du traitement par la cariprazine semble être associé à une incidence plus tardive des rechutes par rapport aux autres PAA, ce qui peut être dû à la demi-vie plus longue de la cariprazine et de ses métabolites actifs.

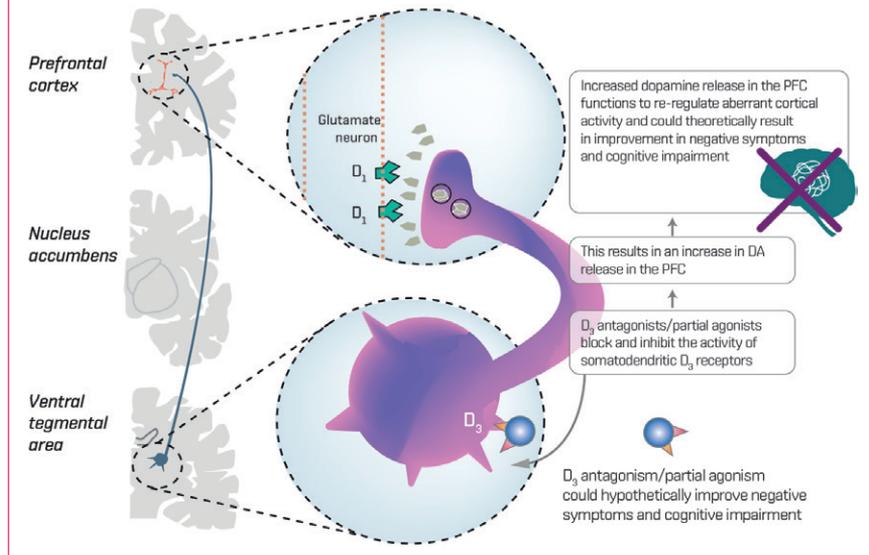
Ces bénéfices s'expliquent par les caractéristiques pharmacologiques de la cariprazine<sup>14</sup>:

- la cariprazine, qui offre la plus intense activité D<sub>3</sub>-agoniste partielle, est le seul antipsychotique à avoir démontré des avantages significatifs par rapport à un antipsychotique de première ligne - la rispéridone - pour le traitement des symptômes négatifs<sup>16</sup>,
- la cariprazine et ses métabolites actifs ont la demi-vie la plus longue parmi les antipsychotiques, ce qui permet de maintenir des taux sanguins thérapeutiques plus longtemps que d'autres antipsychotiques oraux (voir fig. 2).

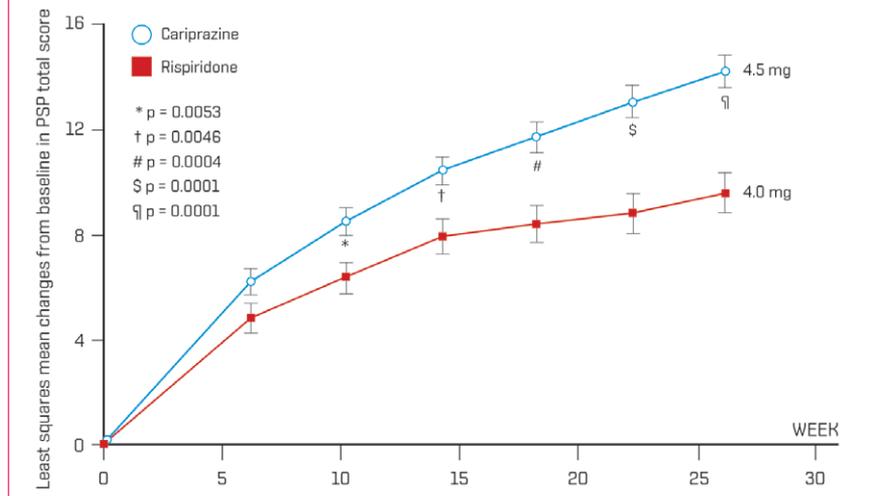
## Symptômes et fonctionnement négatifs

Une autre étude intéressante est l'étude de Németh<sup>16</sup>, publiée dans le Lancet, au cours de laquelle 533 patients atteints de schizophrénie stable (> 2 ans) et de symptômes négatifs prédominants (> 6 mois) ont été randomisés entre la cariprazine et la rispéridone.

**Fig. 2 Mode de liaison des agonistes partiels aux récepteurs D<sub>3</sub>.** (Stahl SM. *CNS Spectr.* 2017;22(5):375-384)



**Fig. 3 Comparaison directe entre la cariprazine et la rispéridone pour le changement du score PSP.** (Németh G, et al. *Lancet.* 2017;389(10074):1103-1113)



Dans cette étude comparative de six mois, la cariprazine 4,5mg/jour a été supérieure à la rispéridone 4mg/jour sur les symptômes négatifs. L'utilisation de la cariprazine 4,5mg/jour a entraîné une amélioration significative, versus rispéridone 4mg/jour, sur le PANSS-FSNS entre le début de l'étude et la semaine 26, à savoir -8,90 points pour la cariprazine contre -7,44 points pour la rispéridone (-1,46; 95%-BI -2,39 à -0,53; p = 0,0022; taille de l'effet 0,31).

En outre, l'étude montre un bénéfice significatif avec la cariprazine en ce qui concerne les trois dimensions de l'échelle de performance personnelle et sociale (PSP) qui sont importantes pour le fonctionnement : soins personnels, activité sociale et interaction personnelle et sociale. Le changement moyen du score PSP était de 14,30 points avec la cariprazine, contre 9,66 points avec la rispéridone. (p < 0,0001; taille de l'effet 0,48) (voir fig. 3).

## A retenir

Les études présentées à Luxembourg montrent les bénéfices de la nouvelle approche que constitue la cariprazine pour les patients atteints de schizophrénie:

- la cariprazine est efficace dans les exacerbations aiguës, tant sur les symptômes positifs que sur les symptômes négatifs<sup>9</sup>,
- la cariprazine est efficace dans la prévention des rechutes de la maladie, avec des résultats à long terme<sup>16</sup>,
- par rapport à d'autres antipsychotiques, la cariprazine permet d'obtenir une diminution statistiquement

significative des symptômes négatifs primaires prédominants,

- enfin, la cariprazine offre un bon profil de sécurité et est généralement bien tolérée, avec peu d'interruptions du traitement. ■

### Symposium et compte-rendu à l'initiative des laboratoires Recordati SRL

#### Références:

1. Soirée scientifique organisée le 19 mai 2021 orateurs Christoph Correll et Göran Hajak.
2. Statec, 2019
3. Rabinowitz J et al. Schizophrenia Res 2013;150: 334-8

4. Mc Grath et al. Epidemiol Rev 2008;30:67-76
5. Bobes J. et al, J Clin Psychiatry 2010; 71(3): 280-286
6. APA practice guidelines; Galderisi S, Lancet 2018
7. Correll C. et al, Future Neurol. (2020), FNL52
8. Marder S, et al. Eur Neuropsychopharmacol. 2019;29(1):127-136
9. Reagila RCP, June 2018
10. Galderisi S et al. Lancet Psychiatry. 2018 Aug;5(8):664-677
11. American Psychiatric Association Practice guidelines
12. Kane JM et al. J Clin Psychopharmacol 2015;35:367-73
13. Correll CU, et al. Neuropsychiatr Dis Treat. 2019;15:2537-2550.
14. Stahl SM. CNS Spectr. 2017;22(5):375-384
15. Németh G et al. Lancet 2017; 389:1103-13
16. Durgam S, et al. Schizophr Res. 2016;176:264-271

▼ 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. *Relais 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. *Relais 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, Éosinophilie. Rare: Neutropénie. **Affections du système immunitaire:** Rare: Hypersensibilité. **Affections endocriniennes:** Peu fréquent: TSH (thyroéstimuline) 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: Natrémie 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. **Affections 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, Dysesthésie, 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, Bradyarythmie, Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme, Onde T anormale sur l'électrocardiogramme. **Affections vasculaires:** Fréquent: Hypertension. Peu fréquent: Hypotension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Peu fréquent: Hoquet. **Affections gastrointestinales:** Fréquent: Nausées, Constipation, Vomissements. Peu fréquent: Reflux gastroœsophagien. Rare: Dysphagie. **Affections hépatobiliaires:** Fréquent: Élévation des enzymes hépatiques. Peu fréquent: Élévation de la bilirubinémie. Fréquence indéterminée: Hépatite toxique. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané:** Peu fréquent: Prurit, Rash. **Affections musculosquelettiques et systémiques:** Fréquent: Élévation du taux sanguin de créatine phosphokinase. Rare: Rhabdomyolyse. **Affections du rein et des voies urinaires:** Peu fréquent: Dysurie, Pollakiurie. **Affections au cours de la grossesse, postnatales et périnatales:** Fréquence indéterminée: Syndrome de sevrage médicamenteux du nouveau-né. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Fréquent: Fatigue. Peu fréquent: Soif. **Troubles du sommeil:** insomnie, rêves anormaux/cauchemars, troubles du rythme circadien veille/sommeil, dyssomnie, hypersomnie, insomnie d'endormissement, insomnie de milieu de nuit, cauchemars, trouble du sommeil, somnambulisme, insomnie du petit matin. **2Akathisie:** akathisie, hyperactivité psychomotrice, impatiences. **3Parkinsonisme:** akathisie, bradykinésie, bradyphrénie, phénomène de la roue dentée, trouble extrapyramidal, troubles de la marche, hypokinésie, raideur articulaire, tremblement, faciès figé, rigidité musculaire, raideur musculo-squelettique, rigidité de la nuque, parkinsonisme. **4Dystonie:** blépharospasme, dystonie, tension musculaire, dystonie oromandibulaire, torticolis, trismus. **5Autres syndromes extrapyramidaux et mouvements anormaux:** trouble de l'équilibre, bruxisme, bave, dysarthrie, déviation de la marche, réflexe de la glabella anormal, hyperflexie, trouble des mouvements, syndrome des jambes sans repos, hypersalivation, troubles des mouvements de la langue. **6Dyskinésie:** choréoathétose, 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, Avenue Galilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be e-mail: adr@fagg-afmps.be. Luxembourg : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire : https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** 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** 05/2021



	Prix public (TVA incl.)
Depo-Eligard Inj. 7,5mg	90,55 €
Depo-Eligard Inj. 22,5mg	182,71 €
Depo-Eligard Inj. 45mg	355,90 €

## VOTRE PARTENAIRE POUR LE CANCER DE LA PROSTATE\*

- Efficacité prouvée: diminution du PSA >94% et de la testostérone sous 20ng/dL<sup>1-6</sup>
- Aiguille fine et volume d'injection faible<sup>1,8,12</sup>
- Mécanisme de diffusion innovant<sup>9,11</sup>
- Un profil de sécurité comparable aux autres agonistes-LHRH<sup>1,7,10</sup>



\*Depo-Eligard est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie.



**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** DEPO-ELIGARD 7,5 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 22,5 mg poudre et solvant pour solution injectable DEPO-ELIGARD 45 mg poudre et solvant pour solution injectable **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 7,5 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 6,96 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 22,5 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 20,87 mg de leuproréline. DEPO-ELIGARD 45 mg: Une seringue préremplie de poudre pour solution injectable contient 45 mg d'acétate de leuproréline, équivalent à 41,7 mg de leuproréline. **FORME PHARMACEUTIQUE** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune/brun pâle. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle. DEPO-ELIGARD 45 mg: Poudre et solvant pour solution injectable. Poudre (seringue B): Seringue préremplie contenant une poudre blanche à blanc cassé. Solvant (seringue A): Seringue préremplie contenant une solution limpide, incolore à jaune pâle. **INDICATIONS THERAPEUTIQUES** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est indiqué dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant à un stade avancé et dans le traitement du cancer de la prostate hormono-dépendant localisé à risque élevé et localement avancé en combinaison avec la radiothérapie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 7,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 7,5 mg est administré tous les mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant un mois. DEPO-ELIGARD 22,5 mg: Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 22,5 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 22,5 mg est administré tous les trois mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant trois mois. DEPO-ELIGARD 45 mg: Posologie Hommes adultes DEPO-ELIGARD 45 mg doit être administré sous la supervision d'un professionnel de la santé qui dispose de l'expérience appropriée pour surveiller la réponse au traitement. DEPO-ELIGARD 45 mg est administré tous les six mois en injection sous-cutanée unique. La solution injectée forme un dépôt solide de médicament et assure une libération continue d'acétate de leuproréline pendant six mois. En règle générale, le traitement du cancer de la prostate avancé par DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg impose un traitement à long terme, lequel ne doit pas être interrompu en cas de rémission ou d'amélioration. DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg peut être utilisé comme traitement néoadjuvant ou adjuvant en combinaison avec la radiothérapie dans le cancer de la prostate localisé à risque élevé et localement avancé. La réponse à DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être surveillée en procédant à des examens cliniques et en mesurant les taux sériques de PSA (antigène prostatique spécifique). Les études cliniques ont montré que la testostérémie augmentait au cours des 3 premiers jours de traitement chez la plupart des patients non orchidectomisés et diminuait ensuite en l'espace de 3-4 semaines pour atteindre des valeurs inférieures aux taux de castration médicale. Une fois atteints, ces taux de castration se maintenaient aussi longtemps que le traitement était poursuivi (<1% d'augmentation de la testostérémie). Si la réponse d'un patient se révèle sous-optimale, il faut s'assurer que la testostérémie a atteint des taux de castration ou qu'elle se maintient à ces taux. Étant donné qu'un manque d'efficacité peut résulter d'une préparation, reconstitution ou administration incorrecte du produit, les taux de testostérone doivent être évalués si des erreurs de manipulation sont suspectées ou avérées. Chez des patients atteints d'un cancer de la prostate résistant à la castration métastatique, qui n'ont pas été castrés par chirurgie et qui sont traités par un agoniste de la GnRH, tel que la leuproréline, et qui sont éligibles pour un traitement par inhibiteurs de la biosynthèse des androgènes ou par inhibiteurs des récepteurs des androgènes, le traitement par un agoniste de la GnRH peut être poursuivi. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. **Populations spécifiques de patients** Aucune étude clinique n'a été réalisée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale. **Mode d'administration** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg doit être préparé, reconstitué et administré uniquement par des professionnels de la santé habitués à ces procédures. Les instructions de reconstitution et d'administration doivent être strictement respectées. Ne pas administrer le produit s'il n'a pas été préparé correctement. Le contenu de deux seringues stériles préremplies doit être mélangé juste avant l'administration de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg en injection sous-cutanée. Au vu des données recueillies dans les expérimentations animales, l'injection intra-artérielle ou intraveineuse doit être absolument évitée. Comme pour tous les médicaments administrés par voie sous-cutanée, il faut modifier périodiquement le site d'injection. **CONTRE-INDICATIONS** DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg est contre-indiqué chez les femmes et les patients pédiatriques. Hypersensibilité à l'acétate de leuproréline, aux autres agonistes de la GnRH ou à l'un des excipients. Patients orchidectomisés (comme avec d'autres agonistes de la GnRH, DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg n'entraîne pas de diminution supplémentaire de la testostérémie en cas de castration chirurgicale). Comme traitement unique d'un cancer de la prostate chez les patients souffrant d'une compression médullaire ou de métastases spinales. **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables observés avec DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont principalement dus à l'action pharmacologique spécifique de l'acétate de leuproréline, à savoir élévations et diminutions de certaines concentrations hormonales. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont les bouffées de chaleur, les nausées, malaise et la fatigue ainsi qu'une irritation locale transitoire au site d'injection. Des bouffées de chaleur légères ou modérées se produisent chez quelque 58% des patients. **Liste récapitulative des effets indésirables** Les événements indésirables suivants ont été rapportés pendant les essais cliniques menés avec DEPO-ELIGARD chez des patients atteints d'un carcinome prostatique avancé. Les événements indésirables sont classés selon les fréquences suivantes: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), rare (≥ 1/1000, < 1/100), rare (≥ 1/10000, < 1/1000), non connu (ne peut être estimé sur la base des données disponibles). **Infections et infestations** fréquent: nasopharyngite; peu fréquent: infection urinaire, infection cutanée locale. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** peu fréquent: aggravation d'un diabète. **Affections psychiatriques** peu fréquent: rêves anormaux, dépression, baisse de la libido. **Affections du système nerveux** peu fréquent: vertiges, céphalées, insomnie, trouble du goût, trouble de l'odorat, hyposthésie, sensation de vertiges; rare: mouvements involontaires anormaux. **Affections cardiaques** fréquence indéterminée: allongement de l'intervalle QT. **Affections vasculaires** très fréquent: bouffées de chaleur; peu fréquent: hypertension, hypotension; rare: syncope, collapsus. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** peu fréquent: rhinorrhée, dyspnée; fréquence indéterminée: pneumopathie interstitielle. **Affections gastro-intestinales** Fréquent: nausées, diarrhée, gastro-entérite/colite; peu fréquent: constipation, sécheresse buccale, dyspepsie, vomissements; rare: flatulence, éructation. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** très fréquent: ecchymoses, érythème; fréquent: prurit, sudation nocturne; peu fréquent: moiteur, hyperhidrose; rare: alopecie, éruption cutanée. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** fréquent: arthralgie, douleur aux membres, myalgie, raideur, faiblesse; peu fréquent: dorsalgie, crampes musculaires. **Affections du rein et des voies urinaires** fréquent: mictions rares, difficultés de miction, dysurie, nycturie, oligurie; peu fréquent: spasmes de la vessie, hématurie, augmentation de la fréquence urinaire, rétention urinaire. **Affections des organes de reproduction et du sein** fréquent: sensibilité mammaire, atrophie testiculaire, douleur dans les testicules, stérilité, hypertrophie mammaire, dysérection, microcaurie; peu fréquent: gynécomastie, impuissance, troubles testiculaires; rare: douleur mammaire. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** très fréquent: fatigue, brûlure au site d'injection, parésie au site d'injection; fréquent: Malaise, douleur au site d'injection, hématome au site d'injection, sensation urticaire au site d'injection; peu fréquent: prurit au site d'injection, induration au site d'injection, lésion, douleur, pyrexie; rare: ulcération au site d'injection; très rare: nécrose au site d'injection. **Affections hématologiques et du système lymphatique** fréquent: modifications hématologiques, anémie. **Investigations** fréquent: augmentation de la créatinine phosphokinase sanguine, augmentation du temps de coagulation; peu fréquent: augmentation de l'alanine aminotransférase, augmentation des triglycérides sanguins, augmentation du temps de prothrombine, prise de poids. D'autres événements indésirables qui ont été rapportés en général avec le traitement par l'acétate de leuproréline incluent edème périphérique, embolie pulmonaire, palpitations, myalgie, faiblesse musculaire, changement dans la sensation de la peau, frissons, éruption cutanée, amnésie et troubles visuels. Une atrophie musculaire a été observée lors de l'utilisation à long terme de produits de cette classe. De rares cas d'apoplexie hypophysaire secondaire à un infarctus ont été rapportés après l'administration d'agonistes de la GnRH de courte et de longue durée d'action. Des cas de thrombocytopénie et de leucopénie ont été rapportés rarement. Des modifications de la tolérance au glucose ont été rapportées. Des convulsions ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. Les événements indésirables locaux rapportés après injection de DEPO-ELIGARD 7,5 mg / DEPO-ELIGARD 22,5 mg / DEPO-ELIGARD 45 mg sont semblables à ceux associés aux produits similaires injectés par voie sous-cutanée. Généralement, ces événements indésirables localisés consécutifs à l'injection sous-cutanée sont légers et décrits comme étant de courte durée. Dans de rares cas, des réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes ont été rapportées après l'administration d'analogues agonistes de la GnRH. **Modifications de la densité osseuse** Une diminution de la densité osseuse a été rapportée dans la littérature médicale chez des hommes qui ont subi une orchidectomie ou qui ont été traités par un analogue de la GnRH. Il est probable qu'un traitement à long terme par leuproréline révèle des signes croissants d'ostéoporose. **Exacerbation des signes et des symptômes de la maladie** Le traitement par leuproréline peut entraîner une exacerbation des signes et des symptômes de la maladie pendant les premières semaines de traitement. Une aggravation d'affections telles que métastases vertébrales et/ou obstruction urinaire ou hématurie peut faire apparaître des problèmes neurologiques tels que faiblesse et/ou parésie des membres inférieurs ou une accentuation des symptômes urinaires. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Avenue Gallilée 5/03, B-1210 Bruxelles. Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles, Madou. Site internet: www.notifierneffetindesirable.be e-mail: ad@agg-afmps.be Luxembourg Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu Link pour le formulaire: https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Recordati Industria Chimica e Farmaceutica S.p.A., Via Matteo Caviti, 1, I-20148 Milano, Italie **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** DEPO-ELIGARD 7,5 mg: BE274032 DEPO-ELIGARD 22,5 mg: BE274023 DEPO-ELIGARD 45 mg: BE314973. **MODE DE DÉLIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 04/2021.

Références: 1. RCP Depo-Eligard, dernière version 2. Shore ND et al. BJU Int. 2017 Feb; 119(2):239-244 3. Pletz CM et al. Rev Urol. 2018;20(2):63-68. 4. Perez-Marrero R, et al. Clin Ther 2002; 24: 1902-14. 5. Chu FM, et al. J Urol 2002; 168: 1199-203 6. Crawford ED, et al. J Urol 2006; 175: 533-6 7. RCP Decapeptyl, dernière version. 8. Meani D et al. Ther Adv Urol. 2018; 10(2): 51-63. 9. Tombal B. European Urology Supplements 6, 2007: 754-760. 10. RCP Zoladex, dernière version. 11. Sali S et al. Int J Curr Pharm Res 2018, Vol 10, Issue 2, 38-42. 12. [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/nda/2004/021731s000\\_Eligard\\_AdminCores.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2004/021731s000_Eligard_AdminCores.pdf), Dernière vérification 09/2021.

Cette documentation est destinée uniquement aux professionnels de la santé.  
Recordati SRL - Avenue du Bourgmeistre Demunter 5, 1090 Jette, Belgique | 2021/104/RecBE - Septembre - Date d'approbation du matériel 09/2021





**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.





# Diarrhée récurrente

Le 13/7/21, Monsieur X, 85 ans, est adressé au Service de Gériatrie pour diarrhée aqueuse ayant débuté 4 jours plus tôt. Il s'agit de sa 4<sup>e</sup> hospitalisation en 3 mois.

Dr A.M. Bilas

Parmi ses **antécédents** notables, on relève notamment une HTA, un diabète NIR, un AIT, une asbestose et des troubles cognitifs fluctuants.

Début juin, le patient a présenté une diarrhée à *Clostridium difficile* toxine positive. Traité à domicile par métronidazole 3x500 mg per os durant une semaine, il est considéré guéri sur base clinique (selles moulées) et biologique (disparition du syndrome inflammatoire); la dernière culture de selles (prélevées après le traitement) ne montre plus de Clostridium.

Dans son traitement habituel, on note la présence de pantoprazole 40 mg/j et de lopérapide 2x/j si nécessaire.

## A l'admission

Le patient présente une diarrhée aqueuse, parfois glaireuse, à raison de plus d'une dizaine d'émissions/jour. Il est fébrile (38°C) et se plaint d'asthénie majeure avec perte de force des membres inférieurs; il a chuté à deux reprises en 4 jours. Il est bien orienté et non confus.

L'examen clinique montre un pli de peau paresseux et une langue sèche, une hypoventilation pulmonaire dif-

fuse sans rôle, une sensibilité diffuse à la palpation de l'abdomen, sans signe d'irritation péritonéale; le transit est accéléré.

## Sur le plan biologique

Leucocytose normale (6.100/mm<sup>3</sup>, 68,2% de neutrophiles) CRP 169 mg/dl J0 (247 J+1), fonction rénale normale selon le MDRD2, hyponatrémie (127 mmol/l), normokaliémie, hypoalbuminémie (25,2g/l), majoration isolée et modérée des gamma-GT

Les coprocultures montrent présence de *C. difficile* (+++) toxine positive sur 3 prélèvements fécaux successifs. Les hémocultures à chaud rentreront négatives.

La radiographie abdomen à blanc décrit une aérocolie et une aérogrêlie diffuses.

## Attitude thérapeutique

- Suspension du lopéramide, de la metformine (suivi glucométrique, insuline rapide à la demande) et du pantoprazole dont l'indication n'apparaît pas claire.
- Métronidazole per os 3x500 mg/j.
- Hydratation parentérale.

- HBPM à dose prophylactique.
- Paracétamol si nécessaire.

## Evolution

Après 24h de traitement, le patient est apyrétique mais plus apathique et incapable de tenir debout. Apparition d'une confusion rapidement suivie d'une agitation nocturne requérant l'usage de doses filées de neuroleptiques (méprobamate 100 mg jusqu'à 3x/j).

Troubles de déglutition pour les solides et les liquides. Selles toujours diarrhéiques mais moins fréquentes (4 à 5x/j). La diurèse est préservée à plus d'1l/24h.

Progressivement, les selles s'espacent et retrouvent une consistance normale. Amélioration nette de la confusion/agitation.

Le syndrome inflammatoire régresse rapidement. La coproculture du J+3 est négative pour le *Clostridium*.

Devant l'amélioration constante, les perfusions sont stoppées définitivement à J8, la sonde urinaire retirée à J10. Les selles sont normales en consistance et fréquence et le patient peut quitter l'hôpital à J14.



## Infection à *Clostridium difficile* (ICD)

Les diarrhées à *Clostridium* sont la cause essentielle de diarrhée nosocomiale. Elles représentent jusqu'à 30% des diarrhées post-antibiotiques et jusqu'à 95% des colites pseudomembraneuses.

Lors du traitement du 1<sup>er</sup> épisode par métronidazole ou vancomycine, elles récidivent dans plus de 25% des cas dans les 2 mois, ce taux atteignant 40 à 60% lors d'épisodes ultérieurs. La mortalité reste de l'ordre de 2%.

### Bactériologie

*Clostridium difficile* est un bâtonnet anaérobie à Gram positif sporulé qui existe sous deux formes:

- La forme végétative, qui libère deux toxines principales (A et B) qui sont responsables du syndrome diarrhéique. Cette forme est sensible à l'acide gastrique et aux solutions alcooliques, elle ne survit pas en dehors de l'hôte et est la cible des antimicrobiens.
- La forme sporulée: elle est beaucoup plus résistante à l'acide gastrique et aux solutions alcooliques et peut survivre plusieurs mois sur des surfaces sèches. Elle se convertit en phase végétative dans un environnement optimal à la germination. L'infection redevient active chez le

même hôte (récurrence) ou chez un hôte différent.

### Diagnostic d'ICD

La présentation de l'ICD est très variable. La sévérité de la maladie influence le traitement à instaurer.

### Les différentes formes d'ICD

Diarrhée: selles liquides avec fréquence > 3/24h, douleur abdominale ± état fébrile. Colonoscopie normale.

Colite: diarrhée, douleur abdominale, état fébrile. Syndrome inflammatoire biologique et lésions érythémateuses éparses ou diffuses sans pseudomembranes à la colonoscopie.

Colite pseudomembraneuse: colite, syndrome inflammatoire et pseudomembranes à la colonoscopie (plaques jaunâtres de 2 à 20 mm ± confluentes).

Iléus: altération du transit avec vomissements, absence de selles et signes ra-

diologiques de distension abdominale.

Mégacôlon toxique: distension colique radiologique (diamètre > 6 cm) et syndrome inflammatoire sévère.

Colite fulminante: diarrhée profuse ou iléus, douleurs abdominales, état fébrile ± état de choc. Syndrome inflammatoire, hyperleucocytose (parfois > 40.000/mm<sup>3</sup>), parfois hyperlactatémie. Pseudomembranes à la colonoscopie. Mégacôlon ± perforation colique au scanner.

**Le diagnostic est posé lorsque** la clinique est associée à la mise en évidence de la bactérie dans les selles: recherche de toxine sur test PCR/culture de selles OU à un aspect endoscopique/histologique compatible avec le diagnostic.

### Facteurs de risque

1. Antibiothérapie ≥ 7 jours (> 90% des malades ont reçu un antibiotique dans les 14 jours précédant l'infection). Les classes les plus incriminées sont les fluoroquinolones et céphalosporines de 3<sup>e</sup> génération.
2. Age > 60 ans.
3. Hospitalisation dans les 60 jours qui précèdent ou hospitalisation de longue durée.
4. Prise d'anti-acides (IPP).
5. Prise d'anti-diarrhéiques.
6. Nutrition entérale.
7. Chirurgie viscérale récente.
8. Chimiothérapie/Transplantation de cellules souches hématopoïétiques.

### Critères de gravité

En 2014, l'ESCMID (*European Society of Microbiology and Infectious diseases*) a défini la maladie comme grave si l'un des éléments suivants est rencontré: leucocytose > 15.000/mm<sup>3</sup>, albuminémie < 30 g/l, augmentation de la créatininémie à > 1,5x le niveau pré-morbide. Diverses études confirment que ces trois paramètres sont des prédicteurs de la colectomie à 30 jours, de la mortalité ou des deux.

Elle cite également des critères cliniques (fièvre > 38,5°C, frissons, instabilité hémodynamique, insuffisance respiratoire nécessitant une ventilation mécanique, péritonite, iléus colique), précisant que la présence de sang dans les selles est rare et que sa corrélation avec le niveau de gravité n'est pas claire. La colite pseudomembraneuse à l'endoscopie, la distension colique (diamètre > 6 cm), l'épaississement de la paroi colique, la densité de la graisse péri-colique et la présence d'ascite sont aussi signes de gravité. Enfin, elle précise que, outre l'hyperleucocytose et l'hypoalbuminémie, un âge > 65 ans et une comorbidité sont associés à une augmentation du risque de développer une forme grave.

Critères de gravité d'ICD (ESCMID)	
Leucocytose	> 15.000/mm <sup>3</sup>
Diminution de l'albumine	< 30 g/l
Augmentation de la créatinine sérique à	> 1,5 fois le niveau pré-morbide

## Récurrence de l'ICD: une préoccupation majeure

*Dans le cas d'une diarrhée à Clostridium, la moitié des cas de récurrence serait due à une rechute (persistance dans le tube digestif de la même souche sous forme sporulée) et la moitié à une récurrence (réinfection par une nouvelle souche, le plus souvent acquise au cours d'une hospitalisation).*

**La physiopathologie des récurrences** fait intervenir deux mécanismes: d'une part, la résistance de *C. difficile* au métronidazole et à la vancomycine, d'autre part la dysbiose. Celle-ci correspond à un déséquilibre du microbiote intestinal provoqué notamment par les antibiotiques et aboutit à une baisse de la diversité bactérienne, à la perte de résistance à la colonisation et au développement d'espèces opportunistes. La synthèse des protéines pro-inflammatoires est augmentée. Le tout contribue à la colonisation et à l'infection par *C. difficile* qui contribue elle-même à la dysbiose, formant un cercle vicieux qui s'amplifie avec les récurrences et leur traitement.

### Facteurs de risque de récurrence:

- Age ≥ 65 ans
- Utilisation d'antibiotiques ou poursuite de ceux-ci
- Comorbidité
- Utilisation d'anti-acides (IPP)
- Gravité initiale

## Le traitement des ICD

### Les antimicrobiens efficaces

Le traitement administré ne sera efficace que s'il a accès à la lumière intestinale. Trois antibactériens sont utilisés:

**Le métronidazole (Flagyl®)** est le seul qui peut être administré par voie IV car il passe du sang dans l'arbre biliaire puis dans le flux fécal sous forme active. Il est à noter qu'il n'est pas approuvé par la FDA dans l'indication d'ICD.

**La vancomycine (Vancomycin®)** per os est très mal résorbée, ce qui lui permet d'atteindre une bonne concentration intra-colique ; lors d'une administration IV, elle est éliminée par voie rénale et n'a donc aucun effet.

**La fidaxomicine (Dificlir®)** est un antibiotique macrocyclique bactéricide

plus récent qui inhibe la synthèse de l'ARN bactérien. Elle est peu résorbée et a une activité dans l'ensemble du tube digestif. Elle s'est révélée comparable à la vancomycine en termes de guérison (88% vs 86% respectivement) et est associée à un moindre risque de récurrence à 4 semaines après arrêt du traitement (13-15 % vs 25-27%). Elle a un impact nettement plus faible que le métronidazole et la vancomycine sur la flore intestinale environnante (pas d'activité bactéricide sur les Gram négatifs)

### Les thérapies complémentaires

**Le bezlotoxumab** est un anticorps monoclonal humanisé spécifique de la toxine B qu'il bloque. Il s'administre en une seule perfusion en plus de l'antimicrobien: sa demi-vie d'environ 19

jours lui permet d'être présent dans l'organisme en quantité appréciable durant 3 mois. Une précaution particulière est à prendre en cas d'insuffisance cardiaque congestive (majoration du risque d'exacerbation). Il est mentionné dans les recommandations américaines provisoires (mise à jour verbale à l'occasion de l'IDWeek 2020).

### La transplantation de microbiote fécal (ou greffe de selles):

elle permet de renforcer la résistance à la colonisation et d'aider à l'éradication des spores afin de réduire le taux de récurrence. La sécurité d'utilisation de selles mises en banque semble bonne. Son usage a fortement progressé au cours des dix dernières années mais a été freiné suite à la pandémie Covid-19 (transmission du virus ?). Cette procédure est utilisée après le traitement antimicrobien et fait partie des recommandations européennes lors de récurrences multiples.

## Prise en charge d'une ICD: recommandations européennes (ESCMID 2014)

*Dès que le diagnostic est confirmé, il y a lieu, dans tous les cas, d'arrêter les anti-diarrhéiques et, dans la mesure du possible, l'antibiotique en cours. Il convient de réévaluer l'indication des IPP.*

Le patient est réhydraté (rééquilibration hydro-électrolytique) et des mesures d'hygiène spécifiques sont prises (isolement de type «contact»).

Un antibactérien est initié au plus tôt (cf. tableau):

### Conclusions

Les ICD représentent un problème de santé préoccupant, notamment par la fréquence de leur récurrence. Les lignes directrices européennes font appel aux antibactériens et,



plus récemment à la greffe fécale. En traitant la maladie plus tôt avec la fidaxomicine, il devrait y avoir moins de récurrences. Il faut cependant prendre en compte le coût différentiel qui pourrait limiter l'accès à ce traitement.

Définition clinique	Recommandations ESCMID 2014	Durée
1 <sup>er</sup> épisode non sévère	Métronidazole 500 mg/8h p.o. (préféré) OU vacomycine 125 mg/6h p.o. OU fidaxomicine 200 mg/12h p.o. OU vancomycine 500 mg/6h p.o.  <u>Voie orale impossible:</u> Métronidazole 500 mg/8h IV	10 jours
1 <sup>er</sup> épisode sévère	Vancomycine 125 mg/6h p.o. OU Fidaxomicine 200 mg/12h p.o.  <u>Voie orale impossible:</u> Métronidazole IV + vancomycine en instillation rectale ou voie entérale via sonde nasogastrique. Alternative (traitement de secours): tigecycline (preuves limitées)	10 jours
1 <sup>ère</sup> récurrence	Fidaxomicine 200 mg/12h p.o. OU Vancomycine 125 mg/6h p.o. OU Métronidazole 500 mg/8h p.o.	10 jours
2 <sup>e</sup> récurrence	Fidaxomicine 200 mg/12h p.o. 10 jours OU Vancomycine 125 mg/6h p.o. 10 jours puis traitement régressif ou pulsé	
3 <sup>e</sup> récurrences ou plus	En l'absence de réponse à l'antibiothérapie orale, une transplantation de microbiote fécal doit être fortement envisagée (après traitement antimicrobien et lavage intestinal)	

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

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Tremfya 100 mg solution injectable en seringue préremplie: Chaque seringue préremplie contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Tremfya 100 mg solution injectable en stylo prérempli: Chaque stylo prérempli contient 100 mg de guselkumab dans 1 ml de solution. Le guselkumab est un anticorps monoclonal (mAb) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1 $\lambda$ ), dirigé contre l'interleukine (IL)23, produit par des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable. La solution est limpide et incolore à jaune clair. **Indications thérapeutiques:** Psoriasis en plaques: Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique. Rhumatisme psoriasique: Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur. **Posologie et mode d'administration:** Tremfya est destiné à être utilisé sous la conduite et la surveillance d'un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles Tremfya est indiqué. **Posologie:** Psoriasis en plaques: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 16 semaines de traitement. Rhumatisme psoriasique: La dose recommandée de Tremfya est de 100 mg en injection sous-cutanée aux semaines 0 et 4, suivie d'une dose d'entretien toutes les 8 semaines. Pour les patients présentant un risque élevé de lésion articulaire selon l'avis clinique, une dose de 100 mg toutes les 4 semaines peut être envisagée. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients ne présentant pas de réponse au bout de 24 semaines de traitement. **Populations particulières:** Personnes âgées ( $\geq 65$  ans): Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées, et elles sont très limitées chez les sujets âgés de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale ou hépatique:** Tremfya n'a pas été étudié chez ces populations de patients. Aucune recommandation posologique ne peut être faite. Pour plus d'informations sur l'élimination du guselkumab, voir Résumé des caractéristiques du produit. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Voie sous-cutanée. Dans la mesure du possible, les sites où la peau présente du psoriasis ne doivent pas être utilisés comme sites d'injection. Après une formation adaptée à la technique d'injection sous-cutanée, les patients peuvent s'injecter Tremfya si le médecin estime cela approprié. Cependant, le médecin doit assurer un suivi médical adéquat des patients. Les patients doivent être informés de la nécessité d'injecter la dose complète de Tremfya conformément aux « Instructions d'utilisation » fournies dans la boîte. Pour des instructions plus précises concernant la préparation et les précautions particulières de manipulation du médicament, voir Résumé des caractéristiques du produit et la notice « Instructions d'utilisation ». **Contre-indications:** Hypersensibilité grave à la substance active ou à l'un des excipients. Infection active et cliniquement importante (par exemple, tuberculose active); voir Résumé des caractéristiques du produit. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: L'effet indésirable le plus fréquent était les infections des voies respiratoires. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis et le rhumatisme psoriasique, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante: très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/100$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/1000$ ), rare ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/10000$ ), très rare ( $\geq 1/100000$ ,  $< 1/100000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1: Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: Fréquent: Effet indésirable. Infections et infections: Très fréquent: Infections des voies respiratoires. Peu fréquent: Infections à Herpes simplex, Dermatozytoses, Gastro-entérite, Affections du système immunitaire. Peu fréquent: Hypersensibilité. Anaphylaxie. Affections du système nerveux: Fréquent: Céphalée. Affections gastro-intestinales: Fréquent: Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Peu fréquent: Urticaire, Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent: Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fréquent: Réactions au site d'injection. Investigations: Fréquent: Augmentation des transaminases. Peu fréquent: Diminution du nombre de neutrophiles. Description de certains effets indésirables: Augmentation des transaminases: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, les événements indésirables de type augmentation des transaminases augmentant augmentation de l'ALAT, augmentation de l'ASAT, augmentation d'enzymes hépatiques, augmentation des transaminases, anomalies des tests de la fonction hépatique, hypertransaminasémie) ont été rapportés plus fréquemment dans les groupes traités par Tremfya (6,6 % dans le groupe toutes les 4 semaines et 8,3 % dans le groupe toutes les 8 semaines) que dans le groupe placebo (6,1 %). En un an, les événements indésirables de type augmentation des transaminases ( $\geq 2$  fois) ont été rapportés chez 12,9 % des patients dans le groupe toutes les 4 semaines et 11,7 % des patients dans le groupe toutes les 8 semaines. Sur la base des analyses biologiques, la plupart des augmentations des transaminases (ALAT et ASAT) étaient  $\leq 3$  x la limite supérieure de la normale (LSN). Les augmentations des transaminases situées entre  $> 3$  à  $\leq 5$  x LSN ou  $> 5$  x LSN étaient peu fréquentes, survenant plus souvent dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines que dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines (tableau 2). Sur la période de 1 an, dans la plupart des cas, l'augmentation des transaminases a été transitoire et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Tableau 2: Fréquence de patients présentant une augmentation des transaminases post-inclusion dans les études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique:** Jusqu'à la semaine 24\*: A: Placebo N: 370 - B: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. Jusqu'à 1 an\*: D: Tremfya 100 mg toutes les 8 semaines N: 373 - E: Tremfya 100 mg toutes les 4 semaines N: 371. ALAT:  $> 3$  à  $\leq 5$  x LSN: A: 30,0% - B: 28,2% - C: 35,0% - D: 33,5% - E: 41,2%.  $> 3$  à  $\leq 5$  x LSN: A: 1,4% - B: 1,1% - C: 2,7% - D: 1,6% - E: 4,6%.  $> 5$  x LSN: A: 0,0% - B: 0,8% - C: 1,1% - D: 1,1% - E: 1,1%. ASAT:  $> 3$  à  $\leq 5$  x LSN: A: 20,0% - B: 18,8% - C: 21,6% - D: 22,8% - E: 27,8%.  $> 3$  à  $\leq 5$  x LSN: A: 0,5% - B: 1,0% - C: 1,6% - D: 0,9% - E: 3,8%.  $> 5$  x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,6% - D: 0,6% - E: 1,6%. \*période contrôlée versus placebo: \*patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (réf. franc.). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites ont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Des gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté une réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Immunogénéité:** L'immunogénéité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomimétisme. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-Tremfya. Sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines, parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et de produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifieunefinidesirable.be](http://www.notifieunefinidesirable.be), e-mail: [adr@ms.fgov.be](mailto:adr@ms.fgov.be); Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: [crv@chru-nancy.fr](mailto:crv@chru-nancy.fr); Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

Tremfya	PP incl. 3% TVA
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.118,10
100 mg – 1 stylo prérempli	

21,6% - D: 22,8% - E: 27,8% - > 3 à <= 5 x LSN: A: 0,5% - B: 1,0% - C: 1,6% - D: 0,9% - E: 3,8% - > 5 x LSN: A: 1,1% - B: 0,5% - C: 1,6% - D: 0,6% - E: 1,6% - période contrôlée versus placebo: \*patients randomisés pour recevoir Tremfya à l'inclusion dans l'étude (réf. franc.). Diminution du nombre de neutrophiles: Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (0,9 %) que dans le groupe placebo (0 %). En un an, l'événement indésirable de type diminution du nombre de neutrophiles a été rapporté chez 0,9 % des patients traités par Tremfya. Dans la plupart des cas, la diminution du nombre de neutrophiles sanguins a été légère, transitoire, non associée à une infection et n'a pas entraîné d'arrêt du traitement. **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, des gastro-entérites ont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Jusqu'à la semaine 156, 4,9 % de tous les patients traités par Tremfya ont rapporté une gastro-entérite. Des gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 156. Les taux de gastro-entérite observés pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques sur le rhumatisme psoriasique étaient similaires à ceux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III sur le psoriasis, 0,7 % des injections de Tremfya et 0,3 % des injections de placebo ont été associées à des réactions au site d'injection jusqu'à la semaine 48. Jusqu'à la semaine 156, 0,5 % des injections de Tremfya ont été associées à des réactions au point d'injection. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient les événements les plus fréquemment rapportés parmi les réactions au site d'injection et étaient généralement de sévérité légère à modérée; aucun de ces effets indésirables n'était grave, et aucun n'a conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya. Lors de deux études cliniques de phase III sur le rhumatisme psoriasique jusqu'à la semaine 24, le nombre de patients pour lesquels une ou plusieurs réactions au site d'injection ont été rapportées était faible et légèrement plus élevé dans les groupes Tremfya que dans le groupe placebo: 5 patients (1,3 %) dans le groupe Tremfya toutes les 8 semaines, 4 patients (1,1 %) dans le groupe Tremfya toutes les 4 semaines et 1 patient (0,3 %) dans le groupe placebo. Un patient a arrêté Tremfya en raison d'une réaction au site d'injection pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique. En un an, la proportion de patients ayant présenté une réaction au site d'injection ou plus était de 1,6 % et de 2,4 % dans les groupes Tremfya toutes les 8 semaines et toutes les 4 semaines, respectivement. Dans l'ensemble, le taux d'injections associées à des réactions au site d'injection observé pendant la période contrôlée versus placebo des études cliniques sur le rhumatisme psoriasique était similaire aux taux observés dans les études cliniques sur le psoriasis. **Immunogénéité:** L'immunogénéité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomimétisme. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III menées auprès de patients atteints de psoriasis et de rhumatisme psoriasique, 5 % (n = 145) des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-Tremfya. Sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines, parmi les patients ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 8 % (n = 12) présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des patients traités par Tremfya. Dans les analyses poolées de phase III, parmi les patients atteints de psoriasis, environ 9 % des patients traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 156 semaines. La présence d'anticorps anti-médicament n'a pas été associée à une réduction de l'efficacité ou à la survenue de réactions au site d'injection. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et de produits de santé - Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou, Site internet: [www.notifieunefinidesirable.be](http://www.notifieunefinidesirable.be), e-mail: [adr@ms.fgov.be](mailto:adr@ms.fgov.be); Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87, E-mail: [crv@chru-nancy.fr](mailto:crv@chru-nancy.fr); Ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm, Tél: (+352) 2478 5592, E-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu). Lien pour le formulaire: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

## NOUVELLE INDICATION DANS L'ARTHRITE PSORIASIQUE<sup>2</sup>



# Complete and durable skin clearance<sup>1</sup>

✓ Plus de 50% de patients souffrant de psoriasis atteignent et maintiennent un PASI 100, sur base de données sur 5 ans.<sup>1</sup>

Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.<sup>2</sup>  
Tremfya, seul ou en association avec le méthotrexate (MTX), est indiqué dans le traitement du rhumatisme psoriasique actif chez les patients adultes ayant présenté une réponse inadéquate ou une intolérance à un traitement de fond antirhumatismal (DMARD) antérieur.<sup>2</sup>

**One-Press**  
UN STYLO PRÉREMPLI  
SIMPLE D'UTILISATION  
POUR LES PATIENTS<sup>3</sup>



indésirables: médicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE LA DERNIÈRE APPROBATION DU TEXTE:** 11/02/2021. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

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

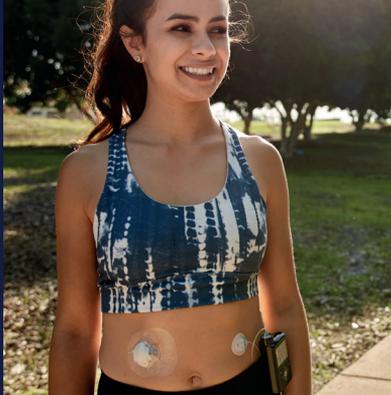
Téléphone: 800 29 504 • E-mail: [janssen@jacbe.jnj.com](mailto:janssen@jacbe.jnj.com) • Internet: [www.janssen.com/belgium](http://www.janssen.com/belgium)

Janssen-Cilag NV

**Janssen Immunology**  
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF **Johnson & Johnson**

© Janssen-Cilag NV - CP-226551 - 20-avr-2021 - vu/or Luc van Oevelen, Antwerpseweg 15-17, 2340 Beerse

# DIABÈTE DE TYPE 1 : LA POMPE À INSULINE MINIMED™ 780G AIDE LES PATIENTS À ATTEINDRE LEURS OBJECTIFS GLYCÉMIQUES AVEC MOINS D'EFFORT



MiniMed™ 780G system

## INTERVIEWÉ LE DOCTEUR ATLAN

Ces dernières années, de nombreuses avancées ont vu le jour dans le traitement du diabète de type 1 dont l'objectif est de développer un système en boucle fermée, un pancréas artificiel. Medtronic fait un pas de plus dans cette direction avec son système hybride avancé en boucle fermée, le système MiniMed™ 780G, disponible au Grand-Duché de Luxembourg depuis décembre 2020. Les patients atteints de diabète de type 1 luttent quotidiennement avec la gestion de leur glycémie et font face à différents défis tels que le comptage correct des glucides ou le calcul et l'administration des bolus de correction. Ce nouveau système automatisé et doté d'une technologie avancée (la technologie SmartGuard), va leur permettre d'éviter les hypoglycémies et hyperglycémies avec moins d'effort.<sup>1,2,3</sup>

Cette pompe à insuline avec la mesure du glucose en continu va anticiper les besoins en insuline du patient de jour comme de nuit pour empêcher les hypoglycémies. Ce système dispose aussi d'un dispositif d'auto-correction. Il va donc corriger les hyperglycémies en administrant automatiquement des bolus de correction dès 120mg/dL et aussi souvent que nécessaire (toutes les 5 minutes).



Nous avons interviewé le **Docteur Atlan**, endocrinologue au Centre Hospitalier de Luxembourg qui nous fait part de son expérience avec ce nouveau système.

### Comment ces systèmes automatisés changent-ils la gestion du diabète du patient ?

On peut dire que c'est une "révolution" tant pour certains patients, qui vont véritablement devenir autonome que pour l'équipe soignante qui va prendre une place différente et accompagner le patient dans cette autonomisation, l'encourager et le laisser prendre son envol.

### Quelles sont vos premières impressions avec le système MiniMed™ 780G ?

On avait déjà été impressionnés par les résultats obtenus chez les patients équipés avec la pompe MiniMed™ 670G, avec la disparition quasi totale des hypoglycémies, et une belle gestion des glycémies nocturnes. Il restait cependant quelques défauts en particulier le nombre d'alarmes et les sorties du mode automatique qui étaient assez fréquentes et parfois décourageantes pour certains patients et conduisaient à un taux d'abandon du système assez conséquent ou à une sous-utilisation.

### Quels sont les grands changements du système MiniMed™ 780G par rapport aux systèmes précédents ?

Une bien meilleure gestion des hyperglycémies "surprises" chez les patients qui sous-estiment les apports ou oublient d'informer la pompe ou grignotent. Le système va en effet réajuster l'administration d'insuline tant que la glycémie ne revient pas dans les limites prédéfinies.

Nous avons déjà équipé 21 patients de ce nouveau système. Les résultats en terme d'hypoglycémies et "time in range" sont

équivalents de ceux obtenus avec la 670G mais avec une nette diminution de la variabilité, beaucoup moins de sorties d'auto-mode, et donc une bien meilleure acceptabilité et observance. Avec le système précédent, nous avions environ 15% d'abandon du système dû à un excès ressenti de demandes de calibrations par le système, ou trop d'alarmes.

### A quel profil de patients conseillez-vous une pompe à insuline comme celle-ci ?

Nous recommandons ce système à tous les patients qui désirent améliorer leur contrôle glycémique y compris à ceux qui ne sont pas des experts du comptage des glucides et ceux qui se disent effrayés par la technologie. D'une manière plus générale, nous le recommandons à tous les patients diabétiques de type 1 qui sont prêts à passer quelques heures à apprendre à utiliser le système et ensuite une ou deux fois par semaine consacrer 15 minutes pour changer leur cathéter, réservoir et capteur en échange d'une meilleure qualité de vie et d'un contrôle métabolique excellent.

### Quel est le retour de vos patients ?

Les premiers retours sont enthousiastes, les patients se disent relaxés, avoir pour la première fois oublié leur diabète pendant quelques heures, pouvoir enfin dormir tranquille, et du coup être nettement moins fatigués.

Le système MiniMed™ 780G dispose aussi d'une application pour le patient et pour ses proches qui permet de suivre les tendances de la glycémie en direct sur le smartphone et de recevoir une notification en cas d'hypoglycémie ou hyperglycémie.

[www.medtronic-diabetes.be/fr/therapie-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed780g](http://www.medtronic-diabetes.be/fr/therapie-par-pompe-a-insuline/systeme-minimed780g)

\* En comparaison avec le système MiniMed™ 670G.

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

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

3. Medtronic data on file. MRM 17430 MiniMed™ Mio™ Advance claims from Human Factors Testing

Medtronic Belgium S.A.

Avenue du Bourgmeistre Etienne Demunter 5  
BE-1090 Bruxelles

UC-FB © 2021 Medtronic. Tous droits réservés.  
Imprimé en Europe. Ne pas distribuer en France.

**Medtronic**  
Further, Together

# Faire progresser le traitement de la maladie de Parkinson



Le Luxembourg Institute of Health (LIH) et le Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) ont récemment lancé l'étude «SCOL» (Study of Continuous Oral Levodopa), un essai clinique international visant à évaluer l'innocuité, la tolérance et l'efficacité du nouveau «DopaFuse System» pour l'administration orale continue de lévodopa pour une meilleure prise en charge des symptômes de la maladie de Parkinson. L'étude, menée simultanément en Italie, en Espagne et au Luxembourg, a le potentiel de révolutionner le traitement de cette maladie neurodégénérative courante en facilitant l'administration de médicaments et en réduisant les effets secondaires.

## La maladie de Parkinson – un défi thérapeutique

La maladie de Parkinson est un trouble neurodégénératif progressif qui affecte principalement les neurones producteurs de dopamine (dits dopaminergiques), entraînant une baisse des niveaux de cette substance et l'apparition de symptômes tels que les tremblements, la raideur et des troubles de la motricité. Etant donné l'absence d'un traitement résolutif, pratiquement tous les patients atteints de la maladie de Parkinson sont soumis à un traitement symptomatique efficace de référence avec la lévodopa, ce qui rétablit les niveaux de dopamine, contrôlant ainsi cer-

tains des symptômes. Néanmoins, le traitement chronique par la lévodopa à travers des doses orales intermittentes est associé à des complications motrices à moyen terme, tandis que son administration intra-intestinale continue actuellement disponible – bien qu'entraînant une réduction des complications motrices – nécessite une chirurgie invasive avec de potentiels effets indésirables.

«Compte tenu des effets secondaires des modes d'administration de lévodopa actuels, une méthode alternative pour administrer ce médicament en continu et de manière non invasive tout en minimisant les effets secondaires moteurs reste un important besoin médical non satisfait pour les

patients atteints de la maladie de Parkinson», déclare le Dr Berchem, Directeur Délégué à la recherche du CHL.

## L'essai clinique «SCOL»

Dans ce contexte, SCOL vise à évaluer si le nouveau système «DopaFuse», développé par la société pharmaceutique SynAgile, peut réduire la fluctuation des taux de lévodopa dans le sang, par rapport à l'administration orale intermittente standard de lévodopa en comprimés. L'essai clinique évaluera également si le système est sûr, bien toléré et efficace pour soulager les symptômes moteurs. Plus précisément, «DopaFuse» est un système intra-oral non invasif qui libère



Le système d'administration DopaFuse est un produit combiné composé d'un dispositif de retenue, d'un boîtier et d'une pâte LD/CD dans un récipient pré-rempli jetable.



en continu une pâte de lévodopa à une vitesse contrôlée, et ceci directement dans l'arrière de la bouche du patient. Il se compose d'un dispositif de retenue dentaire, de son étui et d'un contenant de médicament à usage unique.

L'essai SCOL recrutera un total de 30 patients dans les 3 pays participants, dont un maximum de 10 seront inclus au Luxembourg. Les visites auront lieu au département de neurologie du CHL. L'étude sera menée avec le soutien de l'équipe «Transversal Translational Medicine» (TTM) du LIH et s'appuiera sur l'expertise en recherche clinique du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du LIH. Les personnes âgées de plus de 30 ans avec un diagnostic confirmé de maladie de Parkinson et une bonne réponse à la lévodopa sont éligibles pour participer. La participation des patients à l'essai durera 29 jours.

Au début de l'étude, les participants seront hospitalisés au CHL pendant 3 jours pour recevoir une combinaison de comprimés de lévodopa standard par voie orale et d'un traitement par DopaFuse. Ils poursuivront ensuite la thérapie à leur domicile jusqu'au jour 14, avant d'être hospitalisés pour un autre jour pour des évaluations supplémentaires du traitement. Les évaluations de la sécurité et les suivis auront ensuite lieu à domicile jusqu'à la fin de l'essai. Des visites de suivi régulières au CHL sont prévues pendant toute la durée de l'étude, avec l'aide des équipes TTM et CIEC du LIH. Des données cliniques et des échantillons de sang seront également collectés dans le cadre de l'essai.

## L'implication du CIEC: un soutien dans chaque étape

Le CIEC est une unité du *Translational Medicine Operations Hub* au LIH qui soutient les médecins et chercheurs du Luxembourg et accompagne les laboratoires pharmaceutiques dans leurs recherches cliniques en leur fournissant des services de haute qualité.

Pour la conduite de l'étude «SCOL» au Luxembourg, le CIEC a pris en charge tout le support logistique et organisationnel requis pour son bon déroulement, laissant ainsi au médecin investigateur le temps nécessaire de se consacrer aux activités cliniques. En étroite collaboration avec l'investigateur principal, le Pr Krüger, le CIEC assure la «faisabilité» de l'étude, en prévoyant notamment les équipements indispensables à la conduite du projet après que le médecin responsable a identifié une population de patients appropriée.

Le CIEC a conduit ensuite la phase réglementaire du projet, allant des autorisations auprès du Comité National d'Éthique de Recherche et du Ministère de la Santé à la mise en place des contrats entre les différentes parties impliquées. Par ses contacts privilégiés avec les intervenants du projet, comme les services de soins, le laboratoire d'analyse ou encore la pharmacie hospitalière, le CIEC a assuré la mise en place logistique. Tout au long de l'étude, l'équipe du CIEC organise les visites des patients inclus, réalise les examens demandés par le protocole, collecte les échantillons et les données

et les transmet de façon sécurisée au sponsor du projet.

«L'étude SCOL est un autre exemple des efforts cliniques pionniers menés au Luxembourg. En effet, nous sommes l'un des trois premiers pays au monde à tester cette nouvelle méthode d'administration de la lévodopa, grâce à notre expertise de longue date dans la maladie de Parkinson, illustrée par des initiatives conjointes telles que le «National Centre of Excellence in Research on Parkinson's Disease». Nous sommes convaincus que notre approche hautement collaborative nous permettra de générer des données significatives et de contribuer à améliorer les résultats cliniques pour nos patients», conclut le professeur Rejko Krüger, investigateur principal auprès du site clinique du CHL au Luxembourg et Directeur de TTM au LIH<sup>1</sup>. ■

### Principal Investigator Prof Rejko Krüger

Director, Transversal Translational Medicine Luxembourg Institute of Health Coordinator, National Center for Excellence in Research on Parkinson's disease (NCER-PD), Parkinson Research Clinic, Centre Hospitalier de Luxembourg  
Tel: +352 44 11 8359

### Manon Gantenbein, PhD

Head of Unit CIEC & CPMO, Clinical and Epidemiological Investigation Center Luxembourg Institute of Health Translational Medicine Operations Hub 1A-B, rue Thomas Edison, L-1445 Strassen Luxembourg  
Tel: +352 26970-807



1. Les affiliations supplémentaires du Pr 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.

# NEW INDICATION XTANDI™ in mHSPC<sup>1</sup>

XTANDI™ is now indicated in  
mCRPC, high-risk nmCRPC and mHSPC<sup>1</sup>

 **Xtandi**<sup>TM</sup>  
enzalutamide



## EFFECTIVE TUMOUR CONTROL CAN'T WAIT START XTANDI™ TO EXTEND SURVIVAL

- vs ADT + placebo in high-risk nmCRPC<sup>3</sup> and mCRPC<sup>4</sup>
- vs ADT + placebo in mHSPC supported by ARCHES data - OS data are not yet mature<sup>5</sup>
- vs ADT + NSAA in mHSPC supported by ENZAMET data<sup>2</sup>



XTD\_2021\_0086\_BE/Laet Update June 2021

1. XTANDI™ RCP.  
2. Davis ID et al. N Engl J Med 2019; 381(2): 121–31.  
3. Sternberg CN et al. N Engl J Med 2020; 382: 2197–206.  
4. Beer TM et al. Eur Urol 2017; 71: 151–54.  
5. Armstrong AJ et al. J Clin Oncol 2019; 37(32): 2974–86.

ADT = androgen deprivation therapy; mCRPC = metastatic castration-resistant prostate cancer; mHSPC = metastatic hormone-sensitive prostate cancer; nmCRPC = nonmetastatic castration-resistant prostate cancer; NSAA = non-steroidal anti-androgen; OS = overall survival

 **astellas**  
Changing tomorrow

**RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé

**2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 40 mg d'enzalutamide. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg d'enzalutamide. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Xtandi 40 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, rond, comportant la mention « E 40 » gravée. Xtandi 80 mg, comprimé pelliculé Comprimé pelliculé jaune, ovale, comportant la mention « E 80 » gravée. 4. **INFORMATIONS CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Xtandi est indiqué dans : le traitement du cancer de la prostate hormonosensible métastatique (mHSPC) chez les hommes adultes en association avec un traitement par suppression androgénique (voir rubrique 5.1). le traitement du cancer de la prostate résistant à la castration (CPRC) non métastatique à haut risque chez les hommes adultes (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes asymptomatiques ou peu symptomatiques, après échec d'un traitement par suppression androgénique et pour lesquels la chimiothérapie n'est pas encore cliniquement indiquée (voir rubrique 5.1). le traitement du CPRC métastatique chez les hommes adultes dont la maladie a progressé pendant ou après une chimiothérapie à base de docétaxel. 4.2 **Posologie et mode d'administration** Un traitement par enzalutamide doit être initié et supervisé par un médecin spécialiste expérimenté dans le traitement médical du cancer de la prostate. **Posologie** La dose recommandée est de 160 mg d'enzalutamide (quatre comprimés pelliculés de 40 mg ou deux comprimés pelliculés de 80 mg) en une seule prise quotidienne par voie orale. La castration médicale par un analogue de l'hormone de libération de la lutéinostimuline (LHRH) doit être maintenue pendant la durée du traitement pour les patients n'ayant pas subi de castration chirurgicale. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi à l'heure habituelle, elle doit être administrée aussi près que possible de l'heure habituelle de prise. Si le patient oublie de prendre la dose prescrite de Xtandi pendant toute une journée, il convient de reprendre le traitement le lendemain à la dose quotidienne habituelle. En cas de toxicité de grade supérieur ou égal à 3 ou d'effet indésirable intolérable, il convient de suspendre le traitement pendant une semaine ou jusqu'à ce que les symptômes reviennent à un grade inférieur ou égal à 2, puis de reprendre le traitement à la même dose ou à une dose réduite si nécessaire (120 mg ou 80 mg). **Utilisation concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP2C8** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants du CYP2C8 doit être évitée autant que possible. Si le patient doit recevoir un inhibiteur puissant du CYP2C8 de façon concomitante, la dose d'enzalutamide doit être réduite à 80 mg en une prise quotidienne. En cas d'arrêt de l'administration concomitante de l'inhibiteur puissant du CYP2C8, l'enzalutamide doit être repris à la dose utilisée avant l'instauration de l'inhibiteur puissant du CYP2C8 (voir rubrique 4.5). **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubriques 5.1 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère, modérée ou sévère (respectivement classes A, B et C de Child-Pugh). Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a toutefois été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance rénale** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée (voir rubrique 5.2). La prudence est recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou de stade terminal (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Il n'existe pas d'utilisation justifiée de l'enzalutamide dans la population pédiatrique dans l'indication du traitement du CPRC et du mHSPC chez les hommes adultes. **Mode d'administration** Xtandi est à utiliser par voie orale. Les comprimés pelliculés ne doivent pas être coupés, écrasés ou mâchés mais doivent être avalés entiers avec de l'eau, et peuvent être pris avec ou sans nourriture. 4.3 **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Femmes enceintes ou susceptibles de l'être (voir rubriques 4.6 et 6.6). 4.4 **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** **Risque de convulsions** L'utilisation de l'enzalutamide a été associée à des convulsions (voir rubrique 4.8). La décision de poursuivre le traitement chez les patients qui présentent des convulsions doit être évaluée au cas par cas. **Syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible** De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible (SEPR) ont été rapportés chez des patients traités par Xtandi (voir rubrique 4.8). Le SEPR est un trouble neurologique rare, réversible, pouvant se manifester par la survenue rapide des symptômes suivants : convulsions, céphalées, confusion, cécité et autres troubles de la vision ou troubles neurologiques, avec ou sans hypertension associée. Le diagnostic de SEPR requiert une confirmation par imagerie cérébrale, de préférence par imagerie par résonance magnétique (IRM). Chez les patients qui développent un SEPR, l'arrêt du traitement par Xtandi est recommandé. **Seconds cancers primitifs** Des cas de seconds cancers primitifs ont été rapportés chez des patients traités par l'enzalutamide dans les études cliniques. Dans les études cliniques de phase III, les événements les plus fréquemment rapportés chez les patients traités par l'enzalutamide, et plus fréquemment qu'avec le placebo, ont été le cancer de la vessie (0,3 %), l'adénocarcinome du côlon (0,2 %), le carcinome à cellules transitionnelles (0,2 %) et le carcinome à cellules transitionnelles de la vessie (0,1 %). Les patients doivent être informés de consulter rapidement leur médecin s'ils remarquent des signes de saignement gastro-intestinal, d'hématurie macroscopique ou si d'autres symptômes tels qu'une dysurie ou une impériosité mictionnelle se développent pendant le traitement par l'enzalutamide. **Utilisation concomitante d'autres médicaments** L'enzalutamide est un inducteur enzymatique puissant et peut entraîner une diminution de l'efficacité de nombreux médicaments couramment utilisés (voir les exemples en rubrique 4.5). Une réévaluation des traitements concomitants doit être conduite à l'initiation du traitement par l'enzalutamide. L'utilisation concomitante de l'enzalutamide et de médicaments qui sont des substrats cibles de nombreuses enzymes du métabolisme ou de transporteurs (voir rubrique 4.5) doit généralement être évitée si leurs effets thérapeutiques sur le patient sont importants et si leur posologie ne peut pas être facilement ajustable sur la base du suivi de l'efficacité ou des concentrations plasmatiques. L'administration concomitante de warfarine ou d'anticoagulants coumariniques doit être évitée. Si Xtandi est administré en même temps qu'un anticoagulant métabolisé par le CYP2C9 (tel que la warfarine ou l'acénocoumarol), une surveillance additionnelle du rapport normalisé international (INR) doit être conduite (voir rubrique 4.5). **Insuffisance rénale** La prudence est recommandée en cas d'utilisation chez des patients présentant une insuffisance rénale sévère, l'enzalutamide n'ayant pas été étudié dans cette population de patients. **Insuffisance hépatique sévère** Un allongement de la demi-vie de l'enzalutamide a été observé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère, peut-être lié à une augmentation de la distribution tissulaire. La pertinence clinique de cette observation reste inconnue. Un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'état d'équilibre des concentrations est toutefois prévisible ; de même, il pourrait être constaté un allongement du temps nécessaire pour atteindre l'effet pharmacologique maximal ainsi que du temps jusqu'à l'apparition et jusqu'au déclin de l'induction enzymatique (voir rubrique 4.5). **Antécédents récents de maladies cardiovasculaires** Les patients présentant des antécédents récents d'infarctus du myocarde (au cours des 6 mois précédents) ou d'angor instable (au cours des 3 mois précédents), une insuffisance cardiaque de classe III ou IV selon la classification de la New York Heart Association (NYHA) sauf en cas de fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) supérieure ou égale à 45 %, une bradycardie ou une hypertension non contrôlée ont été exclus des études de phase III. Il convient d'en tenir compte lorsque Xtandi est prescrit à des patients présentant ces caractéristiques. Un traitement par suppression androgénique peut allonger l'intervalle QT. Chez les patients présentant des antécédents ou des facteurs de risques de l'allongement de l'intervalle QT, et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'allonger l'intervalle QT (voir rubrique 4.5), les médecins doivent évaluer le rapport bénéfice / risque en prenant en compte le risque potentiel de torsades de pointes avant l'initiation du traitement par Xtandi. **Chimiothérapie concomitante** La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'utilisation concomitante de Xtandi et d'une chimiothérapie cytotoxique n'ont pas été établies. L'administration concomitante d'enzalutamide n'a pas d'effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique du docétaxel administré par voie

intraveineuse (voir rubrique 4.5) ; cependant, une hausse de la fréquence de neutropénie induite par le docétaxel ne peut être exclue. **Réactions d'hypersensibilité** Des réactions d'hypersensibilité ont été observées avec l'enzalutamide, se manifestant par des symptômes incluant, mais pas uniquement, un rash, ou un œdème du visage, de la langue, des lèvres ou du pharynx (voir rubrique 4.8). Des effets indésirables cutanés sévères (EICS) ont été rapportés avec l'enzalutamide. Au moment de la prescription, les patients doivent être informés des signes et symptômes et doivent faire l'objet d'une surveillance étroite des réactions cutanées. 4.8 **Effets indésirables** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents sont l'asthénie/fatigue, les bouffées de chaleur, l'hypertension, les fractures, et la chute. Les autres effets indésirables importants comprennent les troubles cognitifs et la neutropénie. Des cas de convulsions ont été rapportés chez 0,5 % des patients traités par enzalutamide, chez 0,1 % des patients sous placebo et chez 0,3 % des patients traités par bicalutamide. De rares cas de Syndrome d'Encéphalopathie Postérieure Réversible ont été rapportés chez des patients traités par enzalutamide (voir rubrique 4.4). **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables observés au cours des études cliniques sont listés ci-dessous par catégorie de fréquence. Les catégories 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), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissant dans chaque catégorie de fréquence. **Tableau 1 : Effets indésirables observés au cours des études cliniques comparatives et post-commercialisation**

XTANDI™ 40 mg  
112 comprimés pelliculés

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Effet indésirable et fréquence
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquent : leucopénie, neutropénie Fréquence indéterminée* : thrombopénie
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée* : œdème du visage, œdème de la langue, œdème labial, œdème pharyngé
Affections psychiatriques	Fréquent : anxiété Peu fréquent : hallucination visuelle
Affections du système nerveux	Fréquent : céphalées, trouble de la mémoire, amnésie, troubles de l'attention, dysgueusie, syndrome des jambes sans repos Peu fréquent : troubles cognitifs, convulsions <sup>†</sup> Fréquence indéterminée* : syndrome d'encéphalopathie postérieure réversible
Affections cardiaques	Fréquent : cardiopathie ischémique <sup>†</sup> Fréquence indéterminée* : allongement de l'intervalle QT (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections vasculaires	Très fréquent : bouffées de chaleur, hypertension
Affections gastro-intestinales	Fréquence indéterminée* : nausées, vomissements, diarrhée
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent : sécheresse cutanée, prurit Fréquence indéterminée* : rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent : fractures <sup>†</sup> Fréquence indéterminée* : myalgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, dorsalgie
Affections des organes de reproduction et du sein	Fréquent : gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : asthénie, fatigue
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Très fréquent : chute

\* Notifications spontanées issues de l'expérience post-commercialisation † Évalué par la requête standardisée du dictionnaire MedDRA (SMQ) étroite de « Convulsions », incluant convulsion, convulsion grand mal, crises partielles complexes, crises partielles et état de mal épileptique. Cela inclut les rares cas de convulsions avec des complications mortelles. † Évalué par les SMQ étroites de « Infarctus du myocarde » et « Autres cardiopathies ischémiques » incluant les termes préférés suivants, observés chez au moins deux patients dans les études de phase III randomisées, contrôlées versus placebo : angor, maladie coronarienne, infarctus du myocarde, infarctus du myocarde aigu, syndrome coronarien aigu, angor instable, ischémie myocardiare et artériosclérose coronarie. † Inclut tous les termes préfixés comportant le mot « fracture » osseuse. **Description d'une sélection d'effets indésirables** **Convulsions** Dans les études cliniques comparatives, 22 (0,5 %) des 4 168 patients traités à la dose quotidienne de 160 mg d'enzalutamide ont présenté des convulsions, alors que trois patients (0,1 %) parmi ceux ayant reçu le placebo et un patient (0,3 %) parmi ceux ayant reçu le bicalutamide ont présenté des convulsions. La dose semble être un facteur prédictif important du risque de convulsions, comme l'indiquent des données précliniques et les données obtenues lors d'une étude de recherche de dose. Dans les deux études cliniques comparatives, les patients présentant des antécédents de convulsions ou des facteurs de risque de convulsions ont été exclus. Dans l'essai simple-bras 9785-CL-0403 (UPWARD) évaluant l'incidence des convulsions chez les patients présentant des facteurs de prédisposition aux convulsions (dont 1,6% avaient des antécédents de convulsions), 8 (2,2%) des 366 patients traités par enzalutamide ont présenté des convulsions. La durée moyenne de traitement était de 9,3 mois. Le mécanisme par lequel l'enzalutamide pourrait abaisser le seuil épileptogène est inconnu mais pourrait être mis en rapport avec les données des études *in vitro* qui montrent que l'enzalutamide et son métabolite actif se lient au canal chlore du récepteur GABA et peuvent en inhiber l'activité. **Cardiopathie ischémique** Dans les études cliniques randomisées, contrôlées versus placebo, une cardiopathie ischémique est survenue chez 3,7 % des patients recevant l'enzalutamide plus un traitement par suppression androgénique versus 1,5 % des patients recevant le placebo plus un traitement par suppression androgénique. Quinze patients (0,4 %) recevant l'enzalutamide et 2 patients (0,1 %) recevant le placebo ont présenté une cardiopathie ischémique ayant conduit au décès. **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 Avenue Galilée 5/03 1210 BRUXELLES Boîte Postale 97 1000 BRUXELLES Madou Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be) **Luxembourg** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois Rue du Morvan 54 511 VANDEUVRE LES NANCY CEDEX Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87 e-mail: [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments 20, rue de Bitbourg L-1273 Luxembourg-Hamm Tél.: (+352) 2478 5592 e-mail: [pharmacovigilance@ms.etat.lu](mailto:pharmacovigilance@ms.etat.lu) Link pour le formulaire : <https://quichetpublic.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html> 7. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Pays-Bas 8. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/13/846/002 (comprimé pelliculé 40 mg) EU/1/13/846/003 (comprimé pelliculé 80 mg) 10. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 04/2021** Des 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** Médicament soumis à prescription médicale

# Visite guidée du RCP *2<sup>e</sup> partie*

Tout ce qu'il faut savoir sur le Résumé  
 des Caractéristiques du Produit.

Gros plan sur les sections 1, 2, 3 et 6 du RCP.



Pour poursuivre cette visite guidée du RCP, nous vous proposons dans ce deuxième volet de parcourir les 3 premières sections du RCP, à savoir la section 1, consacrée à la dénomination du médicament, la section 2, relative à la composition qualitative et quantitative du médicament, la section 3, sur la forme pharmaceutique ainsi que la section 6 sur les données pharmaceutiques. La section 4, partie essentielle, réservée aux données cliniques, sera décrite dans le prochain numéro.

## Section 1

### Nom du médicament

Dans la section 1 du RCP, on retrouve le **nom du produit** suivi par le **dosage** et la **forme pharmaceutique**. Lorsqu'on se réfère aux propriétés de la substance active (plutôt qu'à celles du produit) dans tout le texte du RCP, la **dénomination commune internationale (DCI)** ou le nom usuel commun de l'actif de la substance est utilisé. Ce langage international établi par l'OMS et commun à tous à travers le monde permet de sécuriser davantage la prescription des médicaments et de favoriser le bon usage qu'en font les patients. La directive 2001/83/CE exige qu'un médicament soit étiqueté comme **«nom (inventé, commercial) + dosage + forme pharmaceutique»**.

La substance active doit être indiquée immédiatement en dessous du nom complet du médicament.

Par conséquent, le but du **dosage** dans le nom d'un produit est de donner les informations les plus pertinentes concernant le contenu du produit en vue de son utilisation, de son identification aisée et de sa distinction par rapport aux autres présentations, et de la prescription par le médecin,

en tenant compte également d'autres aspects du processus de gestion des médicaments.

Ceci est différent de l'objet des rubriques 2 et 6.5 du RCP, où plus de détails et des informations analytiques sont données sur le contenu précis du produit à la fois en termes de substance active et produit fini.

La **forme pharmaceutique** du médicament (également appelée **forme galénique**) se réfère à la façon dont un médicament est présenté, par ex. comprimé, gélule, sirop, collyre, crème, solution injectable, etc. Elle est spécialement conçue pour la voie d'administration à laquelle le médicament est destiné et doit permettre à la substance active d'atteindre l'organe visé le plus vite et le mieux possible. C'est

La DCI d'un médicament correspond au nom de la substance active qui le compose: c'est le nom scientifique du produit. Une même substance active peut-être présente dans des dizaines de médicaments de noms de marques différents. Contrairement au nom de marque du médicament, la DCI peut délivrer des informations-clés permettant de reconnaître les substances d'un même groupe pharmacologique ou chimique: par exemple, le suffixe -olol désigne la famille des bêtabloquants, -azépam celle des benzodiazépines, etc. La DCI fournit de cette manière des indications sur le mode d'action des médicaments et les éventuels risques d'interaction.

un élément important du médicament, car un mode d'administration adapté est un gage de meilleure efficacité et de moindre risque. La forme pharmaceutique sera choisie par le médecin prescripteur en fonction du site d'action, de la durée d'action (instantanée, retardée) et du malade (adulte, enfant).

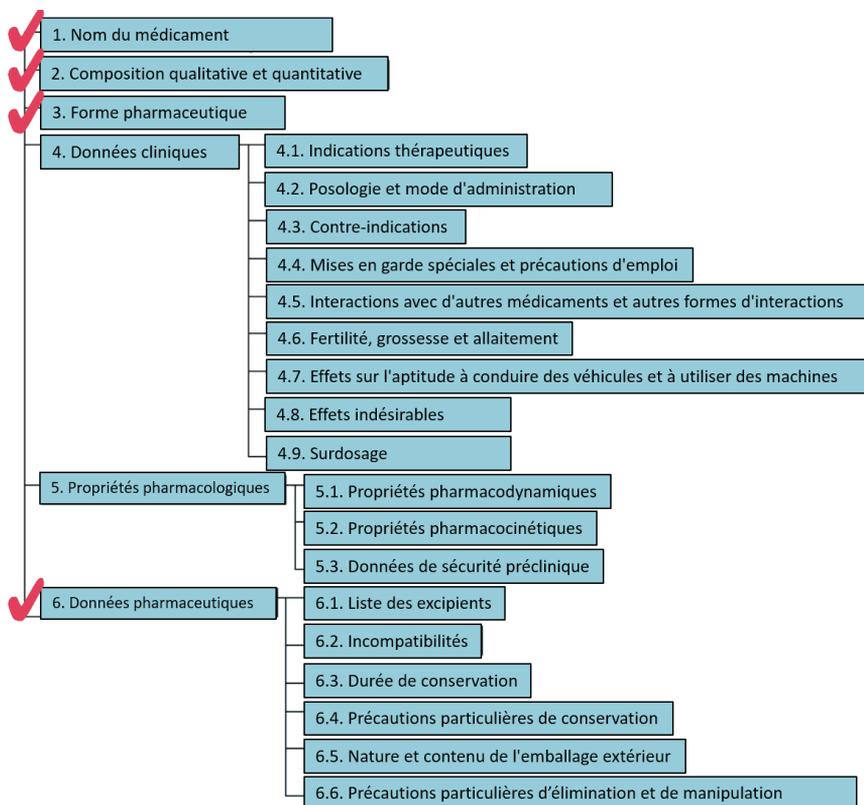
## Section 2

### Composition qualitative et quantitative

Cette section fournit des détails complets sur les aspects qualitatifs et la composition quantitative en **substance(s) active(s) et excipients** dont la connaissance est indispensable à la bonne administration du médicament. Le niveau de détail peut donc être différent entre la section 1 et la section 2, et il peut souvent ne pas être nécessaire d'inclure certaines informations «redundantes» dans le dosage de la section 1 qui peuvent être trouvées dans d'autres sections plus techniques du RCP.

La façon dont doivent être décrits les éléments relatifs au dosage du médicament font l'objet de **recommandations par l'EMA au sein du Groupe de travail sur l'examen de la qualité des documents (QRD)**, qui assiste les comités scientifiques de l'Agence européenne des médicaments et les entreprises sur les aspects linguistiques de l'information produit des médicaments. Cela comprend les résumés des caractéristiques du produit, l'étiquetage et les notices. Un membre de la Division de la Pharmacie et des Médicaments a récemment rejoint ce groupe ([www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/working-group-quality-review-documents](http://www.ema.europa.eu/en/committees/working-parties-other-groups/chmp/working-group-quality-review-documents)).

En ce qui concerne les vaccins, lorsque le dosage n'est pas repris dans la section 1, on va le retrouver dans la section 2, où seront détaillées la composition qualitative et quantitative. **Les informations sur le diluant qui n'est pas fourni avec le vaccin ne sont pas requises dans le RCP de ce dernier.**



Les précautions et autres informations spécifiques pour l'utilisation du diluant en lui-même, par ex. solution à 0,9% de chlorure de sodium, sont décrits dans le RCP de ces produits et ne sont pas repris dans le RCP des vaccins qui doivent être dilués à l'aide de la solution fournie séparément. **Les instructions de reconstitution des vaccins contre la COVID-19 sont reprises dans la rubrique 6.6. du RCP.**

Les **excédents de produit** dans les flacons ne sont pas inclus dans l'indication de la quantité de substance active, car ils ne sont pas destinés à l'administration. Cependant, dans les cas où la présence de trop-plein est évidente (par exemple lors de la reconstitution ou manipulation du produit) et pourrait prêter à confusion, il peut être mentionné qualitativement dans le RCP et la notice, au cas par cas dans la rubrique la plus appropriée (par ex. partie du mode d'emploi).

Le retour d'expérience du terrain avec les flacons multidoses de vaccins contre la COVID-19 a permis de mettre en évidence qu'en cas d'utili-

sation de seringues et/ou d'aiguilles à faible volume mort, il est possible d'obtenir une voire deux doses supplémentaires à partir d'un seul flacon.

## Section 3

### Forme pharmaceutique

Cette section indique la forme pharmaceutique selon la Pharmacopée Européenne et une description visuelle du produit selon des termes standard, comme par exemple, «comprimé à libération prolongée», «solution pour usage intrapéritonéal», «poudre pour solution à diluer pour perfusion», «comprimé pelliculé (comprimé)», «collyre, suspension (collyre)», «solution à diluer pour perfusion (concentré stérile)». Les ajouts entre parenthèses reprennent les termes plus adaptés aux patients qui sont également repris dans la notice à l'attention des patients ou l'emballage du médicament.

La description visuelle inclut la couleur, la taille, les marquages éventuels et précise si un comprimé est sécable en parts égales. La section 3 comprend

La Pharmacopée européenne est un ouvrage de référence unique en matière de contrôle de la qualité des médicaments au sein des pays signataires de la Convention relative à son élaboration. Les normes officielles qui y sont publiées fournissent une base juridique et scientifique au contrôle de la qualité pendant les processus de développement, de production et de commercialisation (*pour plus d'informations, veuillez également vous référer au Semper N°134 Avril 2021*).

des informations sur le pH et l'osmolarité, le cas échéant. L'aspect avant reconstitution doit également être indiqué dans cette section. L'aspect du produit après la reconstitution est indiqué dans les rubriques 4.2 et 6.6.

Le tableau ci-dessous illustre les informations que l'on peut retrouver dans les 3 premières sections des RCP des vaccins contre la COVID-19 actuellement approuvés par l'EMA et disponibles au Luxembourg.

## Section 6

### Données pharmaceutiques

#### 6.1 Liste des excipients

Les excipients sont des éléments sans activité thérapeutique qui entrent dans la composition d'un médicament ou qui sont utilisés pour sa fabrication. L'excipient a pour fonction d'améliorer l'aspect ou le goût, d'assurer la conservation, de faciliter la mise en forme et l'administration du médicament. Il sert aussi à acheminer le principe actif vers son site d'action et à contrôler son ab-

sorption par l'organisme.

Les excipients devraient être bien tolérés. Néanmoins, certains peuvent entraîner des intolérances individuelles: il s'agit des excipients à effet notoire, comme le lactose ou l'huile d'arachide, par exemple. La présence de ces **excipients à effet notoire** détermine certaines précautions d'emploi propres à tel ou tel médicament, en fonction des effets indésirables qu'ils peuvent provoquer.

On retrouve la liste des excipients à effet notoire dans l'Annexe à la ligne directrice de la Commission européenne sur les «*Excipients dans l'étiquetage et la notice des médicaments à usage humain*», accessible ici: [www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labeling-package-leaflet-medicinal-products-human\\_fr.pdf](http://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/annex-european-commission-guideline-excipients-labeling-package-leaflet-medicinal-products-human_fr.pdf)

TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION	1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE	3 FORME PHARMACEUTIQUE
<b>BioNTech Manufacturing GmbH</b> 21 décembre 2020	<b>Comirnaty</b> dispersion à diluer pour solution injectable  Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19	- Le médicament est fourni dans un flacon multidose et doit être dilué avant utilisation. - Un flacon (0,45 mL) contient 6 doses de 0,3 mL après dilution (voir rubriques 4.2 et 6.6). - 1 dose (0,3 mL) contient 30 microgrammes de vaccin à ARNm contre la COVID-19 (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques).	Dispersion à diluer pour solution injectable (stérile). Le vaccin est une dispersion congelée de couleur blanche à blanc cassé (pH: 6,9 - 7,9).
<b>MODERNA BIOTECH SPAIN, S.L</b> 6 janvier 2021	<b>Spikevax,</b> dispersion injectable  Vaccin à ARNm (à nucléoside modifié) contre la COVID-19	- Flacon multidose, qui contient 10 doses de 0,5 ml. - Une dose (0,5 ml) contient 100 microgrammes d'ARN messager (ARNm) (encapsulé dans des nanoparticules lipidiques SM-102).	Dispersion injectable.  Dispersion blanche à blanc cassé (pH: 7,0 – 8,0).
<b>AstraZeneca AB</b> 29 janvier 2021	<b>Vaxzevria,</b> suspension injectable  Vaccin COVID-19 (ChAdOx1-S [recombinant])	- Flacons multidoses contenant 8 doses ou 10 doses de 0,5 ml par flacon (voir rubrique 6.5). - Une dose (0,5 ml) contient: Adénovirus de chimpanzé codant pour la glycoprotéine Spike du SARS-CoV-2 (ChAdOx1-S)*, non inférieur à 2,5 x 10 <sup>8</sup> unités infectieuses (Inf.U)	Suspension injectable.  La suspension est incolore à légèrement brune, limpide à légèrement opaque avec un pH de 6,6.
<b>Janssen-Cilag International NV</b> 11 mars 2021	<b>COVID-19 Vaccine Janssen,</b> suspension injectable  Vaccin contre la COVID-19 (Ad26.CO2-S [recombinant])	- Flacon multidose contenant 5 doses de 0,5 mL. - Une dose (0,5 mL) contient: Adénovirus type 26 codant pour la glycoprotéine spike du SARS-CoV-2* (Ad26.CO2-S), non inférieur à 8,92 log <sub>10</sub> unités infectieuses (U. Inf.).	Suspension injectable (injection).  Suspension incolore à légèrement jaune, limpide à très opalescente (pH 6-6,4).

Dans le cas particulier de la présence d'un gaz propulseur, les informations seront décrites dans cette section. Bien que les propulseurs diffèrent des excipients absorbés habituels, ils peuvent toujours entrer en contact avec le patient même s'il est de courte durée et en quantité limitée. Par ailleurs, les propulseurs peuvent également être inflammables, ce qui peut nécessiter des précautions particulières pour la manipulation ou le stockage. Les propulseurs doivent donc être listés qualitativement dans la section 6.1 et spécifiés comme tels (par exemple en ajoutant «propulseur») après le nom du gaz.

En ce qui concerne les poudres pour inhalation en gélules, l'enveloppe de la gélule est considérée comme un excipient et les composants seront indiqués dans la section 6.1. du RCP dans une sous-rubrique spécifique pour cette enveloppe.

## 6.2. Incompatibilités

Dans cette rubrique, on retrouve des informations sur les **incompatibilités physiques et chimiques** du médicament avec d'autres produits avec lesquels il est susceptible d'être **mélangé ou co-administré**, en particulier ceux qui doivent être **restitués et/ou dilués** avant administration parentérale.

Sont également décrits les problèmes d'interaction importants, par ex. l'adsorption des produits ou des composants du produit dans les seringues, les récipients parentéraux de grand volume, les tubulures, les filtres en ligne, les kits d'administration, etc.

Le cas échéant, les déclarations standard suivantes peuvent être mentionnées: «En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments», ou «Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments ou produits à l'exception de ceux mentionnés dans la section 6.6».

## 6.3. Durée de conservation

Il s'agit de la durée de conservation du médicament **tel que conditionné pour la vente**. Le cas échéant, il s'agit de la durée de conservation

## après dilution ou reconstitution ou après première ouverture.

Si une concentration différente doit être préparée, par ex. pour une utilisation chez les enfants, la stabilité physico-chimique pour les différentes concentrations possibles y sera indiquée. Des conseils supplémentaires spécifiques sont également fournis dans le cas où des conditions spécifiques de stockage temporaire sont nécessaires (p.ex. vaccins décongelés et stockés au réfrigérateur jusqu'au moment de leur reconstitution).

## 6.4. Précautions particulières de conservation

Les conditions de stockage des substances actives sont fondées sur l'évaluation des **études de stabilité** entreprises sur la substance active. Pour les substances à stocker/transporter réfrigérées ou congelées, la **plage de température** est spécifiée.

On y retrouve également des explications précisant si le produit est **sensible à la lumière et/ou à l'humidité**.

Pour le stockage des produits stériles ouverts, dilués ou reconstitués, un renvoi est fait à la section 6.3., concernant la durée de conservation dans ces conditions.

## 6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour le contenant au contact immédiat du médicament, le RCP se réfère aux termes standard de la Pharmacopée Européenne. On y retrouve le **matériau de construction** (par exemple, flacons en verre, blisters en PVC/aluminium, bouteilles en PEHD), la **couleur** pour les préparations parentérales, lorsqu'elle est utilisée pour différencier différentes présentations d'un produit.

Tout autre **composant du produit** y est également décrit, par ex. un contenant de solvant, aiguilles, écouvillons, cuillères doseuses, seringues, inhalateurs, dessiccateur, etc.

Si, par exemple, il y a du latex dans le contenant, cette information sera mise en évidence avec l'avertissement correspondant conformément à la direc-

tive sur les «*Excipients figurant sur l'étiquette et la notice des médicaments à usage humain*» (voir section 6.1.).

Pour chaque taille de conditionnement seront spécifiés le nombre d'unités, le nombre de doses, le poids total ou volume du contenant et le nombre de contenants présents dans tout carton extérieur, le cas échéant. La phrase standard «*Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées*» peut éventuellement y être mentionnée.

## 6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Les précautions particulières d'élimination de certains produits (par exemple **cytotoxiques ou produits contenant des organismes vivants**) ou des **déchets** sont spécifiées.

À titre indicatif, les informations sur l'administration sont incluses dans la rubrique 4.2, tandis que les **informations sur la préparation** dans la rubrique 6.6.

Cette section fournit des précisions sur le **mode d'emploi ou de manipulation pour la préparation avant utilisation** (par exemple reconstitution ou dilution), pour la protection des personnes préparant ou manipulant des produits (y compris les professionnels de santé, parents ou tuteurs) et des informations concernant la compatibilité du produit avec d'autres produits ou dispositifs médicaux.

L'**aspect du produit après reconstitution** y est indiqué.

Dans des cas exceptionnels, lorsqu'un produit est indiqué chez l'enfant et qu'aucune **formulation pédiatrique** adéquate n'est disponible, des informations sur la formulation extemporanée sont reprises sous un sous-titre «*Utilisation dans la population pédiatrique*» avec un renvoi à la section 4.2.

La mention «*Aucune exigence particulière*» veut dire qu'il n'y a pas d'instructions spéciales d'utilisation ou de manipulation pour le pharmacien ou d'autres professionnels de la santé. En tant que médecin vaccinateur, il est essentiel de maîtriser les données pharmaceutiques des vaccins que l'on

administre à ses patients. Garantir l'intégrité du vaccin depuis sa réception au cabinet médical jusqu'à son administration dans le bras du patient, nécessite de connaître et de respecter les conditions de stockage aux températures requises et de maîtriser les étapes de manipulation et de reconstitution suivant les indications du fabricant. Le tableau ci-contre vous donne les liens directs vers les RCP des vaccins contre la COVID-19 actuellement approuvés par l'EMA et disponibles au Luxembourg. ■

VACCIN	Lien direct vers le RCP sur le site de l'EMA
<b>Comirnaty</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf">www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/comirnaty-epar-product-information_fr.pdf</a>
<b>Spikevax</b>	<a href="http://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf">www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/spikevax-previously-covid-19-vaccine-moderna-epar-product-information_fr.pdf</a>
<b>Vaxzevria</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astazeneca-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/vaxzevria-previously-covid-19-vaccine-astazeneca-epar-product-information_fr.pdf</a>
<b>COVID-19 Vaccine Janssen</b>	<a href="https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf">https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/covid-19-vaccine-janssen-epar-product-information_fr.pdf</a>



**A vos plumes, ou bien rendez-vous sur [www.semper.lu/2109-regulatory/](http://www.semper.lu/2109-regulatory/), pour répondre au petit quiz ci-dessous. Les bonnes réponses seront communiquées au fur et à mesure des prochains numéros consacrés au RCP. Ceux qui se connecteront auront la possibilité de participer à un concours. Après tirage au sort parmi les bonnes réponses, les heureux gagnants se verront offrir une visite guidée de la DPM en décembre 2021 avec une présentation de nos activités, ainsi qu'un cours de pharmacovigilance avec remise de certificat.**

### 1. Pourquoi le RCP est-il une source d'information essentielle sur un médicament ?

- Il fait partie intégrante de l'autorisation de mise sur le marché
- Les informations fournies dans le RCP sont validées par les autorités compétentes
- Les informations tenues à jour
- C'est le document de base pour la préparation de la notice patient et de la publicité
- Il contient des informations scientifiques fondées sur des preuves
- C'est un document légal

### 2. Où peut-on trouver des informations sur la composition du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 6.1 «Liste des excipients»

### 3. Où peut-on trouver des informations sur l'apparence du médicament ?

- Rubrique 1 «Nom du médicament»
- Rubrique 2 «Composition qualitative et quantitative»
- Rubrique 3 «Forme pharmaceutique»

- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 6.6 «Précautions particulières à prendre pour l'élimination d'un médicament usagé ou des déchets dérivés de ce médicament et autre manipulation du produit»

### 4. Où peut-on trouver des informations sur l'efficacité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.7 «Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines»
- Rubrique 4.8 «Effets indésirables»
- Rubrique 5.1 «Propriétés pharmacodynamiques»

### 5. Quel type d'informations de sécurité peut-on trouver dans le RCP ?

- Des informations sur les situations dans lesquelles le produit ne doit pas être utilisé pour des raisons de sécurité sont données dans la rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Des informations sur les risques spécifiques sont données dans la section 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Des informations sur les interactions sont fournies à la rubrique 4.5 «Interactions avec des médicaments»
- Des informations sur les informa-

tions de sécurité concernant l'utilisation du médicament pendant la grossesse sont indiquées dans la rubrique 4.6 «Grossesse, fertilité et allaitement»

- Les effets indésirables des médicaments sont décrits à la rubrique 4.8 «Effets indésirables»

### 6. Où peut-on trouver des informations sur la surveillance de la sécurité ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 4.4 «Mises en garde spéciales et précautions d'emploi»
- Rubrique 4.5 «Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions»

### 7. Où trouver une recommandation de dose pour un patient individuel (par exemple, un patient souffrant d'insuffisance rénale) ?

- Rubrique 4.1 «Indications thérapeutiques»
- Rubrique 4.2 «Posologie et mode d'administration»
- Rubrique 4.3 «Contre-indications»
- Rubrique 5.2 «Propriétés pharmacocinétiques»

## ESC CONGRESS 2021

- Prévention cardiovasculaire par siRNA anti-PCSK9: réduire les LDL-cholestérol par une injection annuelle
- Fibrillation auriculaire : LOOP minimise la valeur d'une surveillance continue du rythme cardiaque



## Prévention cardiovasculaire par siRNA anti-PCSK9: réduire les LDL-cholestérol par une injection annuelle

*Une injection annuelle de siRNA (small interfering RNA) réduit de 36% le taux des LDL-cholestérol et évite jusqu'à deux tiers des événements cardiovasculaires. Au plus vite le traitement est commencé, au plus le bénéfice clinique est important. C'est le résultat spectaculaire de l'étude NATURE-PCSK9 présentée en «Late Breaking Session» de l'ESC 2021. Pour l'orateur, le Pr Brian Ference (UK), «ce serait un peu comme une vaccination permettant de réduire le risque cardiovasculaire à vie dans l'ensemble d'une population».*

Dr Claude Biéva

Les hypolipémiants qui visent à réduire le taux de LDL-cholestérol (LDL-c) amènent une diminution du risque d'événements cardiovasculaires majeurs. C'est une approche reconnue en prévention primaire et secondaire. En parallèle, l'effet des «petits ARN interférents» (iARN) dirigés contre PCSK9 est exploré depuis quelques années et les résultats ouvrent des perspectives séduisantes.

Un iARN va en fait inhiber l'expression d'un gène, via un mécanisme éliminant son ARN messager. Dans le cas de PCSK9, le iARN est associé à un

groupement acetyl-galactosamine, lui permettant de se lier spécifiquement aux récepteurs des cellules hépatiques. Près de 90% de l'ARN va ainsi pénétrer dans les hépatocytes et inhiber la synthèse de PCSK9. Dans le programme ORION, les LDL-c ont diminué de 50% un mois après l'injection et 40% à 9 mois.

### NATURE-PCSK9

L'étude<sup>1</sup> a inclus 445.765 participants (âge moyen: 57,2 ans, 54% de femmes) sélectionnés à partir de l'UK BioBank, sans antécédents d'événements

cardiovasculaires, de diabète ou de cancer avant l'âge de 30 ans. Le taux de LDL-c est < 5 mmol/L à l'inclusion. L'objectif était d'évaluer l'effet sur le risque d'événements coronariens majeurs, d'une injection de iARN anti-PCSK9 à des âges de 30, 40, 50 ou 60 ans versus des soins standards.

Le traitement réduit de 36% les taux de LDL-c avec une injection par an de iARN anti-PCSK9 et de 52% avec 2 doses par an. Au plus précoce est le traitement, au plus important est le bénéfice avec des HR de 0,48 pour un début de traitement à l'âge de 30 ans, 0,54 (40 ans), 0,63 (50 ans) et 0,73 (60 ans) pour les hommes et respectivement 0,54, 0,59, 0,68 et 0,73 pour les femmes.

### Au plus tôt, au mieux

Le bénéfice clinique de la diminution des taux de LDL-c débute à tout âge quelle que soit la durée du traitement. Le risque cardiovasculaire est réduit

sur toute la vie du patient, jusqu'à près de 60% selon le taux de LDL-c initial et l'âge du début du traitement.

La préférence doit être donnée à une réduction modeste mais précoce associée à plus grande réduction du risque cardiovasculaire, qu'à une réduction importante mais tardive. Près de deux tiers des événements coronariens sont évités selon l'âge de début du traitement et le taux initial de LDL-c. Plus le traitement est instauré à un âge jeune, plus le bénéfice clinique est important.

## Quelle place dans la prévention?

Pour le Pr Ference, «*nous sommes dans une approche vaccinale-like dédiée à une large population, les non répondeurs gardant l'option des hypolipémiants*».

Est-ce réaliste? L'injection d'un certain ARN viral a fait et fait encore couler beaucoup de salive et d'encre par ces temps de pandémie. Pourra-t-on repartir à l'assaut et convaincre les patients avec des hyperlipidémies de

l'intérêt d'une injection d'ARN plutôt que la prise régulière d'hypolipémiants per os? Qu'en est-il de la sécurité d'emploi sur le long terme au premier plan des discussions sur les vaccins à ARN viral?

Toutes des questions non résolues mais quel que soit le futur, l'approche est séduisante, prometteuse et mérite d'être approfondie. ■

Référence:  
1. Ference B, et al. ESC 2021;#Late-breaking session prevention

---

## Fibrillation auriculaire: LOOP minimise la valeur d'une surveillance continue du rythme cardiaque

*Des épisodes courts, asymptomatiques de fibrillation auriculaire (FA) qui vont peut-être évoluer sur le long terme, ne justifient pas une surveillance continue par ECG, juste dans l'idée de démarrer un traitement par anticoagulants oraux (ACO), même dans une population âgée qui présente d'autres facteurs de risque d'AVC. C'est en substance le message principal de l'étude LOOP qui a évalué une stratégie de dépistage de la FA à l'aide d'un enregistreur de boucle implantable (ILR) chez des patients âgés sans FA mais avec d'autres facteurs de risque d'AVC.*

Dr C. B.

Les ACO étaient recommandés à chaque participant présentant une arythmie d'au moins 6 minutes. Dans le groupe de patients surveillés, trois fois plus de FA ont été détectées, quasi tous ont été mis sous ACO. En fait les participants surveillés ont trois fois plus de probabilité d'être placés sous ACO ( $p < 0,0001$ ) comparés aux patients contrôles. Mais cette attitude n'amène pas de différence en termes de pronostic. Le risque d'AVC ou d'embolie systémique ne change pas significativement entre les deux groupes, avec un recul de plus de 5 ans dans cet essai qui a inclus 6.004

participants. Ce constat est fait en dépit d'une proportion importante de FA détectées et d'une acceptation élevée des ACO. Cela ne veut pas dire que toutes les FA doivent être dépistées et que toutes les FA dépistées ne méritent pas nécessairement une anti-coagulation, ont commenté les auteurs de l'étude LOOP, présentée au congrès ESC 2021 et simultanément publiée dans *The Lancet*.

Les taux de saignements sont modérés et ne diffèrent pas significativement entre les deux groupes selon le Dr JH Svendsen, premier auteur de l'article



publié dans *The Lancet*. Des épisodes de FA d'au moins 6 minutes ont été identifiés chez plus de 30% des patients surveillés et environ 90% de ceux-ci ont été mis sous anticoagulants. Le message principal de LOOP est que les épisodes de courte durée de FA ne signifient pas nécessairement un risque inquiétant d'AVC comparés aux FA révélées par une surveillance

intermittente qui identifie les épisodes de FA de longue durée. Ce qui signifie en d'autres termes que les épisodes de courte durée ne sont probablement pas aussi sérieux que les épisodes de longue durée.

## Les autres messages

Les résultats de LOOP suggèrent que les patients avec des épisodes asymptomatiques de courte durée ne vont pas nécessairement retirer un bénéfice d'une surveillance ou d'un diagnostic objectif. Toutefois, cette suggestion ne peut être retenue si le patient est symptomatique ou a des épisodes de longue durée de FA, a commenté le Dr Stefan James (Uppsala University). Mais en tous cas, cette étude met l'accent sur le fait que nous devons essayer de mieux comprendre la relation entre ces épisodes courts de FA versus les symptômes versus le pronostic du patient. Ces résultats sont encourageants mais semblent suggérer que nous devons adopter des stratégies étape par étape qui sont fonction du risque, incluant la recherche d'autres indicateurs de risque d'AVC tels que les biomarqueurs. Cette stratégie amènerait à identifier les patients les plus susceptibles de retirer un bénéfice et réduirait les coûts en réservant par exemple les ECG en ambulatoire aux patients à haut risque, a commenté le Pr Lars Wallentin (Suède).

## L'étude LOOP

Elle a inclus 6.004 patients (âge moyen 74,7 ans; 47,3% de femmes) randomisés en un groupe sous enregistrement continu (ILR) (n = 1.501) et un groupe contrôle (n = 4.503) recevant les soins standards. Pour être inclus dans l'étude, les patients devaient avoir au moins un facteur de risque d'AVC consistant en une HTA ou un diabète ou une insuffisance cardiaque ou un antécédent d'AVC. La plupart (90,7%) étaient hypertendus. Avec un suivi médian de 64,5 mois, un diagnostic de FA est posé chez 31,8% des patients

sous ILR versus 12,2% dans le groupe contrôle (HR = 3,17, p < 0,001). Ces patients ont ensuite bénéficié d'une anti-coagulation (29,7% sous ILR vs 13,1% dans le groupe contrôle, HR = 2,72, p < 0,0001).

Cela ne s'est toutefois pas traduit par un taux significativement plus faible d'AVC ou d'embolie artérielle systémique sous ILR par rapport aux soins standard (4,5% contre 5,6%; HR 0,80; IC à 95% 0,61-1,05). Sur le critère secondaire, on n'observe pas non plus de différences en termes de décès cardiovasculaires entre le groupe sous enregistrement versus le groupe contrôle (2,9% versus 3,5%), et de décès de toutes causes (11,2% versus 11,3%). A signaler toutefois que les patients dans le tertile le plus élevé pour la pression artérielle systolique (au moins 157 mm/Hg) semblent retirer un bénéfice de la surveillance avec une réduction de 49% du risque pour le critère primaire. Cette interaction entre la PAS et le pronostic est significative (p = 0,007). Seulement 9,3% des participants n'avaient pas d'hypertension à l'inclusion et avaient donc un autre facteur de risque. Pour le Dr Svendberg, ce n'est toutefois qu'une hypothèse, l'association entre le critère primaire et l'hypertension est faible, mais il était important de la signaler.

## De STROKESTOP à LOOP

L'étude LOOP montre que les épisodes courts de FA subclinique ne valent pas la peine d'être dépistés, a déclaré le Dr Van Gelder. Pour le Dr Svennberg (Stockholm), certains biais méthodologiques peuvent avoir contribué à annuler l'effet de la surveillance dans l'étude LOOP, ne fut-ce que parce que les participants devaient accepter un dispositif implantable pour 3 ans, avec un groupe contrôle hautement intéressé par son rythme cardiaque, amenant à des taux de détection plus importants. De fait dans le groupe contrôle, 12% des patients ont été

diagnostiqués avec une FA comparés à un taux attendu de 3%. Les résultats de LOOP ne vont pas dans le même sens que ceux de l'étude STROKES-TOP (2015) qui a aussi évalué l'intérêt d'un dépistage de masse de la FA chez 28.768 sujets âgés de 75 à 76 ans, pour diminuer le risque d'AVC ischémique. Le critère principal était un composite de survenue d'un AVC ischémique, une embolie systémique, la mortalité toute cause ou la survenue d'une hémorragie grave ou d'un AVC hémorragique. Le traitement des FA détectées, a permis de réduire significativement les AVC ischémiques/hémorragiques, les embolies systémiques, les saignements et les décès de toutes causes (HR 0,96, p = 0,045).

## Pourquoi cette différence de résultats ?

Dans l'étude LOOP, la recherche d'une FA avec un enregistreur en boucle implantable (ILR) puis l'instauration d'une anticoagulation pour tout épisode de plus de 6 minutes n'a pas réduit significativement le risque d'AVC ou d'embolie artérielle systémique par rapport aux soins standard. La différence vient probablement du type d'épisodes de FA détectés par les 2 approches. La surveillance ILR a détecté des épisodes très courts dans LOOP, tandis que le dépistage ECG intermittent dans STROKESTOP a probablement identifié des individus avec une FA plus significative sur le plan clinique. «Les résultats de LOOP pourraient vouloir dire que toutes les FA ne valent pas la peine d'être dépistées, et que toutes les FA détectées ne méritent pas une anti-coagulation» a commenté le Dr Svendsen. Un éditorial accompagnant la publication de LOOP dans *The Lancet* appuie l'idée que tous les épisodes de FA n'ont pas le même niveau de risque. ■

### Référence:

1. Svendsen JH, et al ESC 2021 et The Lancet August 29, 2021. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(21\)01698-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(21)01698-6)



- Syndrome métabolique
- Stéatose hépatique non-alcoolique
- Dyslipidémie
- Insulinorésistance
- Obésité

## CITREX

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

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre **CITREX**



- => 2 comprimés par jour avec le petit déjeuner et le dîner
- => maintien d'une glycémie normale et d'un métabolisme énergétique normal

Disponible en pharmacie.  
Distribué par AWT Luxembourg.  
[info@awt.lu](mailto:info@awt.lu)



**Vous souhaitez des informations sur Citrex?  
Vous souhaitez recevoir des échantillons?  
Envoyez un simple mail à [info@awt.lu](mailto:info@awt.lu)**

# Contraception orale: un tournant innovant avec l'estétrol, un œstrogène naturel

Lors du séminaire virtuel de la *European Society of Contraception and Reproductive Health* (ESCRH), qui s'est tenu en mai 2021, un nouveau contraceptif a été présenté. Cette nouvelle pilule combinée contient 15mg d'estétrol et 3mg de drospirénone. C'est la première pilule à base d'estétrol, un œstrogène naturel aux propriétés uniques. Lors d'un symposium sponsorisé par Ge-deon Richter, des experts internationaux ont présenté les résultats prometteurs du vaste programme clinique.

Le symposium a été ouvert par le Pr Ali Kubba (St-Thomas Hospital, Londres), vice-président de la ESCRH. En matière de contraception, une grande étude internationale portant sur 7.000 femmes montre qu'un contraceptif idéal doit être efficace, bien toléré, n'avoir aucun impact négatif sur le corps de la femme et offrir de préférence des avantages supplémentaires pour la santé.<sup>1</sup>

Ensuite, le Pr Jean-Michel Foidart, de l'Université de Liège, a expliqué l'aspect innovant de l'estétrol.<sup>2</sup> L'estétrol, une hormone naturelle, est le premier œstrogène qui présente une activité sélective dans les tissus, d'où son nom NEST (*Natural Estrogen with Selective Action in Tissues*). L'estétrol (E4) est l'un des 4 œstrogènes humains naturels, aux côtés du 17β-œstradiol (E2), de l'œstrone (E1) et de l'œstriol (E3).

Depuis les années 60 et l'introduction de la première pilule, l'œstrogène synthétique éthinylestradiol (EE), formé par l'ajout d'un groupe éthinyle à l'E2, est le composé œstrogénique fixe présent dans la plupart des pilules. Cependant, étant donné les risques de sécurité potentiels associés à l'EE<sup>3</sup>,

la recherche d'œstrogènes alternatifs s'est poursuivie activement. L'E4 avait déjà été découvert en 1965, mais les études sur l'E4 en tant que contraceptif n'ont commencé qu'en 2000. L'E4 est uniquement synthétisé pendant la grossesse, dans le foie du fœtus.

Le mécanisme d'action de l'E4 est unique (Figure 1): contrairement aux autres œstrogènes, qui activent le récepteur membranaire ERα, l'E4 bloque le récepteur œstrogénique sur la membrane cellulaire. Ceci explique pourquoi l'E4 a un effet neutre sur le foie et un faible impact sur le tissu mammaire, tant bénin que malin. En revanche, comme les autres œstrogènes, l'E4 va activer le récepteur nucléaire des œstrogènes ERα et ainsi exercer une activité œstrogénique bénéfique sur le vagin, l'endomètre, l'os et le système cardiovasculaire, entre autres. Le fait que les propriétés métaboliques de l'E4 soient différentes de celles de l'EE a été prouvé par des études cliniques. Ainsi, on a démontré que l'association E4/drospirénone (E4/DRSP) n'a qu'un effet limité sur les protéines hépatiques (telles que l'angiotensinogène, la SHBG, la CBG), les triglycérides, le cortisol et les gonadotrophines, comparativement aux associations EE/lévonorgestrel (LNG) ou EE/DRSP.<sup>4</sup> Une autre étude a montré que l'effet sur divers paramètres de l'hémostase est plus faible avec E4/DRSP qu'avec EE/DRSP, et qu'il est similaire ou même inférieur à celui de l'association EE/LNG, connue comme la pilule combinée présentant le plus faible risque de thrombose.<sup>5</sup>

Une caractéristique unique également mentionnée par le Pr Foidart est que, contrairement aux autres œstrogènes, l'E4 n'a pas de métabolites actifs. Il n'est pas métabolisé par les enzymes du cytochrome P450, comme les autres œstrogènes, ce qui explique le faible risque d'interactions avec d'autres médicaments. En outre, le profil pharmacocinétique de l'E4 est unique par rapport à celui de l'E2 et de l'EE. La biodisponibilité dans la circulation après une prise orale est d'environ 70%, contre 1% et 45%, respectivement pour l'E2 et l'EE. Contrairement à l'EE et à l'E2, il n'y a pas de liaison

**Figure 1: Activité agoniste et antagoniste de l'estétrol.**

## L'E4 est un œstrogène naturel avec une action sélective sur les tissus et soutenu par un mode d'action unique

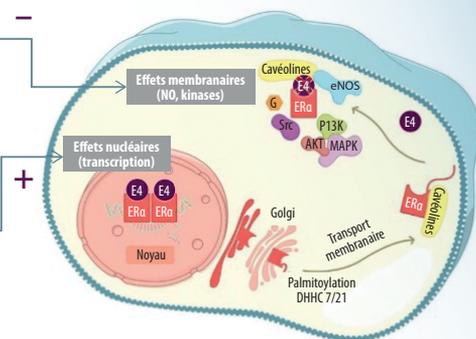
### Effet antagoniste sur l'ERα membranaire

- ✓ L'E4 bloque l'ER membranaire (1-3)
- ✓ L'E4 a un effet neutre sur le foie, contrairement aux autres œstrogènes (1-3)
- ✓ L'E4 a un faible impact sur le tissu mammaire normal et malin (4-7)

### Effet agoniste sur l'ERα nucléaire

- ✓ L'E4 active l'ER nucléaire (1-3)
- ✓ L'E4 a une activité œstrogénique importante sur le vagin, l'endomètre, l'os et le système cardiovasculaire (1-3), qui fournit des effets bénéfiques

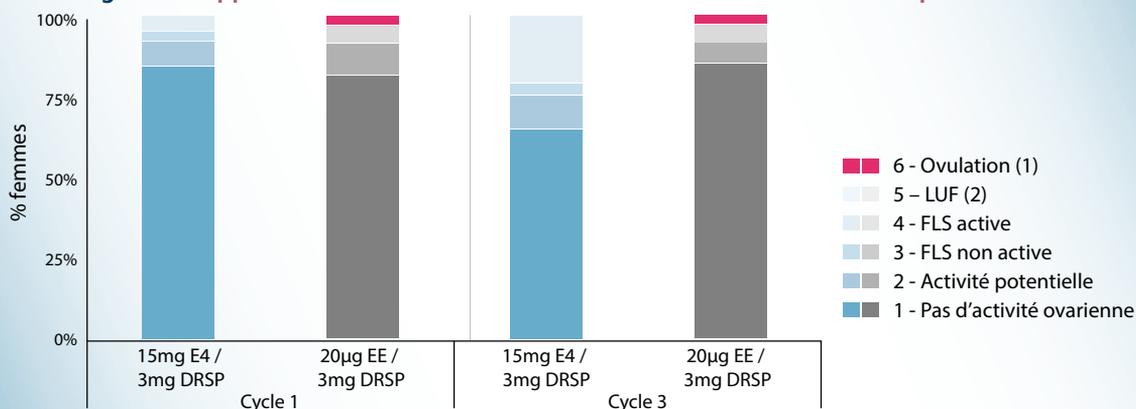
L'ERα membranaire forme une plateforme de signalisation à la surface de la cellule. Son activation stimule la prolifération et/ou la migration cellulaire.



E4: estétrol; ER: récepteur d'œstrogène; NO: oxyde nitrique

1. Abot et al. *EMBO Mol Med* 2014. 2. Foidart JM et al. In: Brinton RD et al. (eds.) 2019. *Sex Steroids' Effects on Brain, Heart and Vessels*. ISGE Series. 3. Arnal JF et al. *Physiol Rev* 2017. 4. Giretti et al. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014. 5. Gérard et al. *J Endocrinol* 2015. 6. Singer CF et al. *Carcinogenesis* 2014. 7. Visser M et al. *Horm Mol Biol Clin Invest* 2012.

**Figure 2: Suppression de l'activité ovarienne et inhibition de l'ovulation par E4/DRSP.**



E4: estroétrol 15mg; DRSP: drospirénone 3mg; EE: éthynylestradiol 20µg; FLS: structure folliculaire; LUF: follicule lutéinisé non rompu

(1) aucune ovulation n'a été observée dans le groupe E4/DRSP au cours des deux cycles; dans le groupe EE/DRSP, une ovulation a été observée pour la même participante au cours des deux cycles

(2) aucun LUF (Hoogland score 5) n'a été observé dans les deux groupes au cours des deux cycles

Adapté de Duijkers I et al. Contraception (epub 06 Mar 2021)

spécifique à la SHBG, de sorte que tout l'E4 présent dans la circulation reste biologiquement actif. La demi-vie de l'E4 est de 24-32 heures, contre 3,6 et 20 heures, respectivement pour l'E2 et l'EE. Le Pr Foidart a souligné que ceci est particulièrement avantageux en cas d'oubli de pilule.

Le Pr Mitchel Creinin, de l'Université de Californie, a présenté les résultats de l'étude de phase II évaluant l'effet sur l'ovulation.<sup>6</sup> Cette étude a comparé la combinaison de 15mg d'E4/3mg de DRSP avec une pilule contraceptive connue, contenant 20mg d'EE/3mg de DRSP (Yaz®). E4/DRSP était au moins aussi efficace qu'EE/DRSP pour supprimer l'activité ovarienne, et l'ovulation a été inhibée chez toutes les femmes (Figure 2). Après l'arrêt de la pilule, il y a eu un retour de l'ovulation après 15,5 jours en moyenne dans le groupe E4/DRSP, et 18,1 jours dans le groupe EE/DRSP.

L'efficacité et la sécurité de l'association E4/DRSP ont été étudiées plus avant dans 2 grandes études de phase III menées respectivement dans l'Union européenne/en Russie (n = 1.547) et aux États-Unis/au Canada (n = 2.148). En tout, 5 grossesses ont été observées pendant le traitement, sur un total de 14.759 cycles à risque dans l'étude EU/RUS. L'indice de Pearl était de 0,44 (IC 95%: 0,14-1,03) et l'indice de Pearl pour l'échec de la méthode atteignait 0,26 (IC 95%: 0,005-0,77). Seules 3,4% des femmes ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables liés à des saignements. Ce faible pourcentage est révélateur de la bonne tolérance de l'E4/DRSP. En ce qui concerne la sécurité, le Pr Creinin a abordé plus en détail l'incidence des thrombo-embolies veineuses (TEV). Un seul cas de TEV a été rapporté dans l'étude UE/RUS et aucun dans l'étude US/CAN. Si l'on compare ce nombre de cas à celui observé dans d'autres études de phase III menées avec des contraceptifs récemment approuvés (3-4 cas de TEV), il semble que l'association de 15mg d'E4 et de 3mg de DRSP puisse présenter un avantage en termes de risque de TEV. Des études approfondies de phase IV ont été mises sur pied pour examiner le risque de TEV au niveau de la population. Le Pr Creinin n'a pas présenté de données sur les critères secondaires de contrôle du cycle et de profil de saignement

lors du symposium. Il a toutefois confirmé que ceux-ci étaient très bons, comme cela avait déjà été observé dans une étude de phase II antérieure.<sup>7</sup> Cette même étude de phase II avait également déjà montré une tolérance, une satisfaction et un bien-être général élevés chez les utilisatrices.<sup>8</sup>

Le Pr Creinin a conclu que l'association E4/DRSP est très efficace, qu'elle donne des menstruations normales et un bon contrôle du cycle, avec un bon profil de tolérance et de sécurité. Ainsi, l'association E4/DRSP, commercialisée par Gedeon Richter sous le nom de Drovelis®, répond aux attentes des femmes en matière de contraception.

Le 20 mai 2021, la Commission européenne a approuvé le nouveau médicament Drovelis® après une évaluation positive du comité consultatif (CHMP) de l'Agence européenne des Médicaments (EMA). Drovelis® contient l'association fixe de 15mg d'estroétrol et de 3mg de drospirénone en schéma 24+4.<sup>9</sup> L'hormone naturelle qu'est l'estroétrol possède des propriétés uniques et est considérée par l'EMA comme une nouvelle substance active.

#### Références:

- Janczura R, Bitzer J, Turek P. General well-being, health behavior and health concerns of women in seven western European countries based on a new questionnaire, the Women's Well-being Index. EGO 2020;2(4):223-33.
- Présentation du prof. Foidart ECS 2021.
- Kuhl H. Pharmacology of estrogens and progestogens: influence of different routes of administration. Climateric 2005;8(Suppl 1):3-63.
- Klipping C, Duijkers I, Mawet M, et al. Endocrine and metabolic effects of an oral contraceptive containing estroétrol and drospirénone. Contraception 2021;103(4):213-21.
- Douxflis J, Klipping C, Duijkers I, et al. Evaluation of the effect of a new oral contraceptive containing estroétrol and drospirénone on hemostasis parameters. Contraception 2020;102(6):396-402.
- Présentation du prof. Creinin, ECS 2021.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Bleeding pattern and cycle control with estroétrol-containing combined oral contraceptives: results from a phase II, randomised, dose-finding study (FIESTA). Contraception 2016;94(4):366-73.
- Apter D, Zimmerman Y, Beekman L, et al. Estroétrol combined with drospirénone: an oral contraceptive with high acceptability, user satisfaction, well-being and favourable body weight control. Eur J Contracept Reprod Health Care 2017;22(4):260-7.
- SmPC Drovelis



## Le port de signes religieux par les professionnels de la santé : liberté ou délicate neutralité ?

*Quelle politique adopter à l'égard des travailleurs qui souhaitent porter un signe religieux ? Selon diverses études, il s'agit d'une question qui préoccupe environ un cinquième des employeurs, et cette proportion ne fait que croître. Dans le secteur de la santé, le port de signes religieux par les travailleurs est un sujet encore plus délicat, compte tenu de la relation qui se noue entre le patient et son soignant. Alors que la jurisprudence tente d'apporter des réponses nuancées à des situations complexes, un récent arrêt prononcé par la Cour de justice de l'Union européenne offre l'occasion de faire le point sur la question.*

*Romain Mertens, chercheur en droits fondamentaux (UNamur)*

En matière de port de signes religieux, c'est en effet vers les juridictions européennes qu'il faut se tourner.

La Cour de justice de l'Union européenne, d'une part, et la Cour européenne des droits de l'homme, d'autre part, ont rendu plusieurs arrêts permettant de dégager quelques lignes directrices en matière de signes religieux sur le lieu de travail.

La règle applicable est simple: les travailleurs sont libres d'afficher leurs convictions religieuses, pour autant que cela ne nuise pas à la réalisation de leurs tâches. Ainsi, dans le domaine de la santé, la jurisprudence a admis que le port de certains signes religieux soit interdit pour des raisons sanitaires. Il peut s'agir, par exemple, d'une croix en pendentif qui risquerait d'entrer en contact avec des plaies

ouvertes, ou d'un voile non ajusté. Les enjeux d'hygiène et de sécurité sanitaire sont donc particulièrement importants. Au-delà de ces principes, la liberté du travailleur est la règle.

Toutefois, alors que certaines entreprises demeurent dans une approche favorisant l'expression de la diversité religieuse, d'autres estiment qu'il est préférable d'interdire aux travailleurs

de porter des signes religieux et souhaitent donc mettre en œuvre une politique de neutralité religieuse et philosophique. Bien que possible, cette option est strictement balisée juridiquement. Précisons d'emblée que les fonctionnaires ne sont pas concernés par ce qui suit, étant donné qu'ils sont tenus à un devoir de neutralité, dont la portée précise demeure discutée.

## Concilier la liberté du travailleur et celle de l'employeur

Deux principes fondamentaux s'opposent. D'un côté, le travailleur revendique son droit à la liberté de religion. Force est de constater que, dans la jurisprudence récente, il s'agit bien souvent d'une travailleuse de confession musulmane. Cependant, l'on peut également songer aux hommes qui portent le turban sikh, aux juifs qui se couvrent d'une kippa ou encore à un catholique qui afficherait une croix en pendentif. D'un autre côté, l'employeur invoque sa liberté d'entreprise.

Si un employeur interdit à un travailleur de porter un signe religieux sur le lieu de travail, ce dernier peut ainsi avancer que cette requête viole son droit à manifester ses convictions re-

«Les travailleurs sont libres d'afficher leurs convictions religieuses, pour autant que cela ne nuise pas à la réalisation de leurs tâches.»

ligieuses. Il peut également soutenir qu'il est discriminé en raison de sa religion, c'est-à-dire qu'il fait l'objet d'un traitement moins favorable que les autres travailleurs.

Selon la Cour de justice de l'Union européenne, l'interdiction des signes religieux n'est en principe pas constitutive d'une discrimination directe (cf. encadré), si tous les travailleurs sont traités de la même manière, c'est-à-dire que l'interdiction s'applique à tous. En revanche, il est possible que l'interdiction résulte en une discrimination indirecte, si les conditions énoncées par les juges ne sont pas respectées.

### Une politique de neutralité: à quelles conditions ?

La Cour de justice énonce trois exigences pour qu'une politique de neutralité soit conforme au droit européen. Premièrement, il faut que l'employeur prouve qu'une telle politique répond à un objectif légitime. Ces objectifs peuvent être variés, mais

la simple volonté de poursuivre une politique de neutralité religieuse et philosophique n'est pas suffisante: il faut démontrer qu'elle répond à un besoin véritable.

Un premier objectif est de tenir compte des attentes légitimes des usagers. Ainsi, dans le domaine de la santé, l'on peut concevoir que les patients soient davantage en confiance s'ils sont reçus par des praticiens qui ne manifestent pas leurs convictions religieuses.

Songez, par exemple, à une femme qui souhaiterait recourir à l'interruption volontaire de grossesse ou à une personne se présentant pour un traitement contre une maladie sexuellement transmissible. Les religions contiennent des préceptes moraux qui visent notamment la conduite de la vie intime, ce qui pourrait faire craindre aux patients d'être jugés par leur soignant. Cette argumentation a en tout cas été jugée valable en Belgique, par la cour du travail de Liège.

## Vous avez dit «discrimination» ?

Dans toute l'Union européenne, il est interdit de discriminer les travailleurs en raison de leurs convictions, de leur sexe, de leur orientation sexuelle, de leur handicap, de leur âge ou encore de leur origine ethnique. Concrètement, l'employeur qui traite moins favorablement certains travailleurs en raison de ces critères risque des sanctions civiles et pénales. Ces règles trouvent leur origine dans plusieurs directives européennes adoptées au début des années 2000, transposées ensuite dans le droit national de chaque État. Au Grand-Duché de Luxembourg, c'est une loi du 28 novembre 2006 qui contient ces règles.

Trois comportements sont prohibés. Tout d'abord, la discrimination directe est le fait de se baser sur un des cri-

tères énoncés ci-dessus pour traiter différemment les travailleurs. Seules quelques exceptions strictes permettent de déroger à cette interdiction. Par exemple, l'on peut exiger qu'une femme soit recrutée pour interpréter la reine d'Angleterre dans une série télévisée.

Ensuite, la discrimination indirecte vise la situation où un critère, en apparence neutre, a un effet défavorable pour une catégorie de travailleurs. Dans ce cas, il est possible de justifier la mesure par un objectif légitime, pour autant que les moyens mis en œuvre soient proportionnés. L'interdiction de tout signe religieux est susceptible de constituer une discrimination indirecte, puisque la mesure, bien que neutre, a un effet plus important sur les personnes de certaines confessions, singulièrement les femmes musulmanes. Enfin, le harcèlement et l'injonction de discriminer font également l'objet d'une interdiction.

En revanche, il est strictement interdit à l'employeur de répondre favorablement à une requête discriminatoire d'un client. Par exemple, si un client d'une pharmacie indique à la direction qu'il ne souhaite plus être confronté à une assistante en pharmacie portant le voile, il serait discriminatoire de demander à cette dernière de l'enlever. Cependant, il est vrai que la frontière entre prise en compte anticipative des attentes des usagers et réponse à une demande discriminatoire peut s'avérer compliquée à tracer. Le patient a par ailleurs le droit de refuser d'être soigné par un professionnel de la santé pour des motifs religieux, mais ce choix est limité par l'organisation de l'établissement où il se rend.

Parmi les autres objectifs susceptibles de justifier une politique de neutralité, la Cour de justice de l'Union européenne a également estimé qu'une mesure destinée à maintenir la paix sociale au sein de l'entreprise pouvait se justifier. En pareil cas, l'interdiction peut viser tous les membres du personnel. Comme on l'explique ci-dessous, il convient toutefois de justifier la mesure en indiquant concrètement en quoi la paix sociale de l'entreprise est troublée et comment la politique de neutralité peut permettre de la rétablir.

L'employeur doit être en mesure de prouver qu'il subirait des conséquences défavorables en l'absence d'une politique de neutralité, compte tenu de la nature des activités de l'entreprise ou du contexte dans lequel elles sont exercées. Comme on l'a dit, le secteur des soins de santé pourrait peut-être justifier une politique de neutralité plus aisément, compte tenu de la nature de ses activités.

### **Une politique cohérente, inscrite dans le règlement de travail**

Outre l'exigence d'un objectif légitime, la politique de neutralité doit être mise en œuvre de manière cohé-



«Le dialogue social se révèle crucial lorsque des choix sont posés pour limiter la liberté de religion des travailleurs.»

rente et systématique. Dans ce cadre, il importe donc de viser tous les signes religieux. Se limiter à interdire les signes d'une confession en autorisant les autres n'est pas admis.

De la même manière, la Cour de justice de l'Union européenne a récemment jugé qu'une interdiction limitée aux signes religieux de grande taille constituait une discrimination. En effet, une interdiction partielle ne permet pas de garantir la neutralité d'apparence à l'égard des patients ou d'assurer la paix sociale entre les travailleurs. Dès lors, pour qu'une politique de neutralité soit valable, tous les signes religieux ou philosophiques doivent être concernés. En pratique, il est vivement conseillé à l'employeur de faire figurer la clause d'interdiction des signes religieux dans le règlement de travail.

Enfin, la politique de neutralité doit se limiter à ce qui est strictement nécessaire. Par exemple, si la neutralité vise à montrer aux clients qu'ils sont reçus dans un cadre neutre, cela signifie que toute personne n'étant pas en contact avec le public devrait avoir le droit de porter un signe religieux.

L'on peut, à cet égard, prendre l'exemple d'un informaticien ou d'un comptable. L'on attend également de l'employeur qu'il propose au travailleur un changement de poste vers du back-office, à tout le moins si cela est envisageable. A cet égard, il est difficilement concevable de proposer un changement de poste à un infirmier ou un médecin, dont le travail s'exerce, par définition, en contact avec le patient.

Pour conclure, la gestion du port des signes religieux en entreprise est délicate. Le dialogue social se révèle donc crucial lorsque des choix sont posés pour limiter la liberté de religion des travailleurs. S'agissant d'une matière évolutive, il n'est pas exclu que les juridictions européennes soient amenées à affiner leur exigences dans leur jurisprudence à venir. ■



Cond.	N° nationaux	PP (€)
3x (24+4)	0913946	37,72 €
6x (24+4)	0913963	65,53 €
13x (24+4)	0913977	130,42 €*

\*Disponible à partir de 2022.

# UNE CONTRACEPTION SANS COMPROMIS

## drovelis®

drosprirone 3 mg + estérol 14,2 mg



Pour plus d'informations sur nos produits

### 1<sup>ère</sup> contraception orale avec estérol

▼ 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** : Drovelis 3 mg/14,2 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Chaque comprimé actif rose contient 3 mg de drosprirone et de l'estérol monohydraté équivalent à 14,2 mg d'estérol. Chaque comprimé placebo blanc ne contient pas de substance active. **Excipient à effet notoire**: lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimé pelliculé (comprimé). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Contraception orale. Le mode de prescription Drovelis doit être pris en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Drovelis en comparaison des autres contraceptifs hormonaux combinés (CHC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** : Posologie et mode d'administration : **Comment prendre Drovelis** : Voie orale. Prendre 1 comprimé chaque jour pendant 28 jours consécutifs. Les comprimés doivent être pris chaque jour à la même heure environ, si nécessaire, avec un peu de liquide, dans l'ordre indiqué sur la plaquette. Chaque plaquette commence avec 24 comprimés roses actifs, suivis de 4 comprimés placebo blancs. Chaque plaquette suivante commence le jour suivant la prise du dernier comprimé de la plaquette précédente. Des autocollants indiquent les 7 jours de la semaine sont fournis, et l'autocollant correspondant au jour de prise du premier comprimé doit être collé sur la plaquette de comprimés comme indicateur. L'hémorragie de privation commence habituellement 2 à 3 jours après le début de la prise des comprimés placebo blancs et peut ne pas être terminée avant que la plaquette suivante soit entamée. **Comment commencer Drovelis** : Si aucun contraceptif hormonal n'était utilisé précédemment (au cours du dernier mois) : La prise des comprimés doit commencer le jour 1 du cycle menstruel de la femme, c-à-d, le premier jour de ses règles, et de cette manière, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Si le premier comprimé est pris au cours des jours 2 à 5 des règles, ce médicament ne sera efficace qu'après les 7 premiers jours consécutifs de prise des comprimés roses actifs. Une méthode contraceptive barrière fiable telle qu'un préservatif doit donc être utilisée en complément, au cours de ces 7 premiers jours. La possibilité d'une grossesse doit être exclue avant de commencer Drovelis. Si un CHC (contraceptif oral combiné (COC), anneau vaginal ou dispositif transdermique) était utilisé précédemment : La femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le lendemain de la prise du dernier comprimé actif (le dernier comprimé contenant les substances actives) du COC utilisé précédemment, ou au plus tard, le jour qui suit l'intervalle habituel sans comprimé ou l'intervalle de comprimés placebo de son COC précédent. Si un anneau vaginal ou un dispositif transdermique était utilisé, la femme doit commencer à prendre Drovelis de préférence le jour du retrait, ou au plus tard le jour ou un nouvel anneau ou dispositif a été mis en place. Si une méthode contenant uniquement un progestatif (pilule progestative seule, injection, implant) ou un dispositif intra-utérin (DIU) libérant un progestatif était utilisé précédemment : La femme peut passer de la pilule progestative seule à Drovelis à tout moment (pour un implant ou un DIU, le jour du retrait, et pour un contraceptif injectable, le jour prévu pour l'injection suivante). Dans tous les cas, il est recommandé d'utiliser une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours consécutifs de prise de comprimés. Suite à une interruption de grossesse au cours du premier trimestre : La femme peut commencer Drovelis immédiatement. Dans ce cas, aucune mesure contraceptive complémentaire n'est nécessaire. Suite à un accouchement ou à une interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre : Il doit être conseillé aux femmes de débuter le traitement entre le 21<sup>ème</sup> et le 28<sup>ème</sup> jour après l'accouchement ou l'interruption de grossesse au cours du deuxième trimestre. Si le traitement est commencé plus tardivement, il est recommandé de recourir à une méthode contraceptive barrière complémentaire pendant les 7 premiers jours de prise. Cependant, si des rapports sexuels ont déjà eu lieu, l'éventualité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer le traitement par CHC ou la femme doit attendre le retour de ses règles. **Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés** : Les comprimés placebo blancs de la dernière rangée de la plaquette peuvent être ignorés. Cependant, il est recommandé de les jeter afin d'éviter que la période sans placebo ne soit accidentellement prolongée. Les recommandations suivantes s'appliquent uniquement aux oublis de comprimés actifs roses. Si l'est écoulé moins de 24 heures depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive n'est pas réduite. La femme doit alors prendre le comprimé dès que possible et prendre les comprimés suivants à l'heure habituelle. Si l'est écoulé 24 heures ou plus depuis l'oubli d'un comprimé actif rose, la protection contraceptive peut être réduite. La conduite à tenir en cas d'oubli peut être définie d'après les deux règles de base suivantes : 1. L'intervalle de comprimés sans hormones recommandé est de 4 jours, la prise de comprimés ne doit jamais être interrompue pendant plus de 7 jours. 2. Sept jours de prise interrompue des comprimés actifs roses sont nécessaires pour obtenir une inhibition adéquate de l'axe hypothalamo-hypophysaire-ovarien. En conséquence, les conseils suivants peuvent être donnés dans la pratique quotidienne : **Jour 1-7** : L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. En complément, une méthode contraceptive barrière telle que le préservatif doit être utilisée jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. Si la femme a eu des rapports sexuels au cours des 7 jours précédents, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. Plus le nombre de comprimés oubliés est élevé et plus les comprimés oubliés sont proches de la période de prise de comprimés placebo, plus le risque de grossesse est élevé. **Jour 8-17** : L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle. Si la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire. Si toutefois elle a oublié plus d'un comprimé, il faut lui conseiller d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. **Jour 18-24** : Le risque de réduction de la fertilité est plus élevé en raison de l'imminence de la phase des comprimés placebo. Cependant, il est encore possible d'éviter la diminution de la protection contraceptive en ajustant le calendrier de prise des comprimés. En suivant l'une des deux options suivantes, il n'est pas nécessaire d'utiliser une méthode contraceptive complémentaire dès lors que la femme a pris correctement ses comprimés pendant les 7 jours précédant le premier comprimé oublié. Si ce n'est pas le cas, elle doit suivre la première de ces deux options et utiliser en plus une méthode contraceptive complémentaire jusqu'à ce qu'elle ait pris un comprimé actif rose pendant 7 jours sans interruption. 1. L'utilisatrice doit prendre le dernier comprimé oublié dès que possible, même si cela implique de prendre deux comprimés en même temps. Elle poursuit ensuite le traitement à l'heure habituelle jusqu'à ce qu'elle ait pris tous les comprimés roses actifs. Les 4 comprimés placebo blancs de la dernière rangée doivent être jetés. La plaquette suivante doit être entamée immédiatement. Il est peu probable qu'une hémorragie de privation survienne avant la fin de la phase des comprimés roses actifs de la deuxième plaquette mais des métrorragies ou « spotting » sont possibles pendant la prise des comprimés roses actifs. 2. Il peut également être conseillé à la femme d'interrompre la prise des comprimés roses actifs de la plaquette en cours. Elle doit alors prendre les comprimés placebo blancs de la dernière rangée pendant un maximum de 4 jours, incluant les jours d'oubli de prise de comprimé, puis continuer avec la plaquette suivante. Si la femme a oublié plusieurs comprimés et ne présente pas ensuite d'hémorragie de privation lors de la prise des comprimés placebo, la possibilité d'une grossesse doit être envisagée. **Conseils en cas de troubles gastro-intestinaux** : En cas de troubles gastro-intestinaux sévères (par ex., des vomissements ou une diarrhée), l'absorption peut être incomplète et des mesures contraceptives complémentaires sont nécessaires. Si les vomissements surviennent dans les 3-4 heures après la prise d'un comprimé rose actif, un autre comprimé (de remplacement) doit être pris dès que possible. Le nouveau comprimé rose actif doit être pris si possible dans les 24 heures qui suivent l'heure habituelle de prise du comprimé. Si plus de 24 heures se sont écoulées, les conseils concernant l'oubli de comprimés, tels que fournis dans la rubrique « Conduite à tenir en cas d'oubli de comprimés », doivent être suivis. Si la femme ne souhaite pas modifier son calendrier habituel de prise des comprimés, elle devra prendre le(s) comprimé(s) rose(s) supplémentaire(s) d'une autre plaquette. **Comment décaler ou retarder les règles** : Pour retarder ses règles, la femme doit commencer une nouvelle plaquette de comprimés sans prendre les comprimés placebo blancs de la plaquette en cours. Les règles peuvent être retardées aussi longtemps que souhaité jusqu'à la fin des comprimés actifs roses de la seconde plaquette. Pendant cette période, des métrorragies ou des « spotting » peuvent survenir. La prise normale de Drovelis reprend ensuite après la prise des comprimés placebo. Pour décaler l'arrivée de ses règles à un jour de la semaine autre que celui auquel elle est habituée avec son schéma de prise, la femme peut écourter la phase de prise des comprimés placebo d'autant de jours qu'elle le souhaite. Plus l'intervalle est court, plus le risque de ne pas avoir d'hémorragie de privation et de connaître des métrorragies et des « spotting » pendant la plaquette suivante est élevé (exactement comme lorsque les règles sont retardées). **Populations particulières** : **Personnes âgées** : Drovelis n'est pas indiqué après la ménopause. **Insuffisance rénale** : Drovelis n'a pas été spécifiquement étudiée chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une insuffisance rénale sévère. **Insuffisance hépatique** : Aucune étude clinique sur Drovelis n'a été réalisée chez les patientes présentant une insuffisance hépatique. Drovelis est contre-indiqué chez les femmes présentant une maladie hépatique sévère tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. **Population pédiatrique** : Drovelis est indiqué uniquement après la ménarche. La sécurité et l'efficacité de Drovelis chez les adolescentes âgées de moins de 16 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **CONTRE-INDICATIONS** : Comme aucune donnée épidémiologique n'est encore disponible pour le CHC contenant de l'estérol, les contre-indications à l'utilisation des CHC contenant de l'éthinylestradiol sont considérées comme étant applicables à l'utilisation de Drovelis. Le CHC ne doit pas être utilisé dans les situations suivantes. Si l'une de ces affections apparaît pour la première fois au cours du traitement par Drovelis, la prise du médicament doit être immédiatement interrompue. Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV) / TEV - présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex., thrombose veineuse profonde (TEV) ou embolie pulmonaire (EP)) ; Prédiabète connu, héréditaire ou acquis, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C-actives (PCA) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S ; Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée ; Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque. Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA) / TEA - présence ou antécédents de TEA (p. ex., infarctus du myocarde (IM) ou de prodrômes (p. ex., angine de poitrine) ; Affection cérébrovasculaire - présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodrômes (p. ex., accident ischémique transitoire [AIT]) ; Prédiabète connu, héréditaire ou acquis, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique) ; Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux ; Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque ou d'un facteur de risque sévère tel que diabète avec symptômes vasculaires, hypertension artérielle sévère, dyslipoprotéinémie sévère. Présence ou antécédents d'affection hépatique sévère, tant que les valeurs de la fonction hépatique ne sont pas revenues à la normale. Insuffisance rénale sévère ou insuffisance rénale aiguë. Présence ou antécédents de tumeurs hépatiques (bénignes ou malignes). Malignités influencées par des stéroïdes sexuels (p. ex., des organes génitaux ou des seins), connues ou suspectées. Saignements vaginaux non diagnostiqués. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **EFFETS INDÉSIRABLES** : **Résumé du profil de sécurité** : Les réactions indésirables les plus fréquemment rapportées avec Drovelis sont des métrorragies (4,3 %), des céphalées (3,2 %), de l'acné (3,2 %), des hémorragies vaginales (2,7 %) et de la dysménorrhée (2,4 %). **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables qui ont été identifiés sont énumérés ci-dessous. Les effets indésirables sont répertoriés selon la classification système-organe MedDRA et par fréquence en utilisant la convention suivante : fréquent (> 1/100 à < 1/10), peu fréquent (> 1/1000 à < 1/100) et rare (> 1/10000 à < 1/1000). Les effets indésirables fréquents : anomalies et troubles de l'humeur<sup>(1)</sup>, trouble de la libido, céphalées, douleur abdominale, nausées, acné, douleur mammaire, métrorragie, hémorragie vaginale, dysménorrhée, ménorragie et fluctuation du poids. Les effets indésirables peu fréquents : infection fongique, infection vaginale, infection des voies urinaires, trouble de l'appétit, depression<sup>(2)</sup>, trouble anxieux<sup>(3)</sup>, insomnie, double affaiblissement<sup>(4)</sup>, stress, migraine, sensation vertigineuse, paresthésie, somnolence, bouffée de chaleur, distension abdominale, vomissements, diarrhée, hyperhidrose<sup>(5)</sup>, affections cutanées<sup>(6)</sup>, dorsalgie, hémorragie de privation anormale<sup>(7)</sup>, gonflement mammaire, trouble vulvovaginal<sup>(8)</sup>, pertes vaginales, syndrome prémenstruel, masse du sein<sup>(9)</sup>, spasmes utérin, hémorragie utérin, ménométrorragie, dyspareunie, fatigue, céphalée, douleur thoracique, sensation d'état anormal, augmentation des enzymes hépatiques et anomalies des lipides (ou dyslipidémie). Les effets indésirables rares : mastite, fibroadénome du sein, hypersensibilité, hyperkaliémie, rétention d'eau, nervosité, anxiété, déficit visuel, vision trouble, sécheresse oculaire, vertige, hypertension, thrombose veineuse, thromboembolie, hypertension, varice, reflux gastro-œsophagien, colite, trouble de la motilité gastro-intestinale, constipation, dyspepsie, flatulence, bouche sèche, gonflement des lèvres, dermatite<sup>(10)</sup>, trouble pigmentaire<sup>(11)</sup>, hirsutisme, séborrhée, prurit, gonflement du visage, urticaire, altération de la couleur cutanée, contractures musculaires, gêne dans un membre, tumefaction articulaire, douleur dans les extrémités, augmentation de la pression artérielle, syndrome extra-utérin, kyste de l'ovaire, troubles de la lactation, trouble endométrial, métrorragies fonctionnelles, douleur pelvienne, affection du mamelon, altération de la couleur du sein, saignement pendant les rapports sexuels, malaise<sup>(12)</sup>, douleur, hyperthermie, spasme de l'urine anormale, exploration fonctionnelle rénale anormale, augmentation du taux de sodium sanguin de potassium, augmentation du taux de sodium sanguin de glucose, diminution de l'hémoglobine, diminution de la ferritine sérique et présence de sang dans les urines. <sup>(1)</sup> y compris labilité affective, colère, humeur euphorique, irritabilité, altération de l'humeur et sautes d'humeur. <sup>(2)</sup> y compris humeur dépressive, symptôme dépressif, état larmino et dépression. <sup>(3)</sup> y compris agitation, anxiété, trouble anxieux généralisé et crise de panique. <sup>(4)</sup> y compris trouble affectif, détresse émotionnelle et pleurs. <sup>(5)</sup> y compris sueurs nocturnes, hyperhidrose et sueur froide. <sup>(6)</sup> y compris sécheresse cutanée, rash et gonflement cutané. <sup>(7)</sup> y compris dermatite et eczéma. <sup>(8)</sup> y compris chloasma et hyperpigmentation cutanée. <sup>(9)</sup> y compris hémorragie de privation anormale, aménorrhée, trouble menstruel, menstruation irrégulière, oligoménorrhée et polyménorrhée. <sup>(10)</sup> y compris œdème vaginal, gêne vulvovaginale, sécheresse vulvovaginale, douleur vulvovaginale, prurit vulvovaginal et sensation de brûlure vulvovaginale. <sup>(11)</sup> y compris masse du sein et maladie fibrokystique du sein. <sup>(12)</sup> y compris malaise et diminution de la performance. **Description de certains effets indésirables particuliers** : Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thromboembolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC. Les événements indésirables graves suivants ont été signalés chez les femmes utilisant des CHC : Troubles thrombo-emboliques veineux ; Troubles thrombo-emboliques artériels ; Hypertension ; Tumeurs hépatiques ; Survenue ou aggravation d'affections dont l'association avec l'utilisation de CHC n'est pas certaine : maladie de Crohn, rectocolite hémorragique, épilepsie, myome utérin, porphyrie, lupus érythémateux disséminé, herpes gestationnel, chorée de Sydenham, syndrome hémolytique et urémique, leucite cholestastique, Chloasma ; La survenue d'anomalies hépatiques aiguës ou chroniques, pouvant nécessiter l'arrêt du CHC jusqu'à la normalisation des tests de la fonction hépatique ; Chez les femmes présentant un angiodème héréditaire, les œstrogènes exogènes peuvent provoquer ou aggraver les symptômes d'angiodème. La fréquence du diagnostic de cancer du sein est très légèrement augmentée parmi les utilisatrices de CHC. Le cancer du sein étant rare chez la femme de moins de 40 ans, cette augmentation reste faible par rapport au risque global de cancer du sein. Le lien de causalité avec l'utilisation de CHC reste incertain. **Interactions** : Les hémorragies utérines et/ou un échec de contraception peuvent résulter d'interactions d'autres médicaments (inducteurs enzymatiques) avec les contraceptifs oraux. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés autorise le développement du médicament est important. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé doivent tout effet indésirable suspecté via : La Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boite Postale 97, 1000 Bruxelles/Madou. Site internet : www.nofitorenneffetsindesirables.be ; e-mail : adf@mps.be. Le Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Moran, 54 111 VANDEUVERE LES LANCY CEDEX. Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87 ; e-mail : prc@chcu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, 20, rue de Bitbourg, L-1273 Luxembourg-Hamm. Tél : (+352) 2478 5592 ; e-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Link pour le formulaire : https://guchet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/medic/medicins/notification-effets-indesirables-medicaments.html. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Gedeon Richter Plc, Gyömrő út 19-21, 1103 Budapest, Hongrie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/21/1547/001-004. **STATUT LEGAL DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 19/05/2021 - KEDP/DAEAGG/BELUX-FR, date de création 07/2021, E.R. Isabelle De Walsche, Groot-Bijgaarden (BELGIQUE)

# L'immunothérapie allergénique ou désensibilisation: mode d'emploi

Lors d'un webinaire organisé par le laboratoire pharmaceutique ALK, le Dr Farah Hannachi, médecin chef du service d'Immunologie-Allergologie du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), est revenue sur la place de l'immunothérapie allergénique (ITA) dans le traitement des allergies respiratoires. En plus de son action préventive, la désensibilisation reste, à l'heure actuelle, le seul traitement curatif des allergies saisonnières.

Céline Buldgen

La prise en charge thérapeutique des patients souffrant d'allergies respiratoires repose sur trois traitements complémentaires: l'éviction allergique, le traitement symptomatique et l'immunothérapie allergénique.

Le principe de la désensibilisation consiste à exposer l'organisme régulièrement et à des doses suffisantes de l'allergène (pollen ou acarien) responsable des symptômes jusqu'à ce qu'il y ait une tolérance à cet allergène. Le but poursuivi est d'infléchir le système immunitaire jusqu'à tolérer les allergènes auxquels il réagit habituellement par une réaction allergique. Aujourd'hui, l'ITA est le seul traitement capable de guérir l'allergie et de faire disparaître durablement les symptômes.

Dr Hannachi: «Les voies d'administration des traitements de désensibilisation ont fortement évolué depuis leur découverte il y a 100 ans. Au début, le traitement consistait à injecter en sous-cutané des extraits naturels d'allergènes. Ensuite vint l'immunothérapie sublinguale (SLIT) administrant des gouttes sublinguales, dont la composition était spécifique de la sensibilisation de chaque individu. Depuis 2011, des comprimés sublinguaux sont disponibles sur le marché, permettant ainsi une meilleure praticité et une plus grande spécificité du traitement.»

## Les traitements de désensibilisation bénéficient d'une reconnaissance internationale:

- OMS (1998)
  - Efficacité démontrée
  - ITA sublinguale: alternative viable à l'ITA injectable
- ARIA (2001):
  - Effet préventif et à long terme de l'ITA prouvé
  - ITA sublinguale confirmée
- *Cochrane Review* (2003): efficacité et tolérance
- Depuis 2005, études d'efficacité des comprimés d'ITA chez l'adulte et l'enfant
- En 2009, nouvelles recommandations de l'*European Medicines Agency*

## Traitements ITA sublinguaux et avantages

Les trois allergènes les plus pourvoyeurs d'allergie au Luxembourg sont les acariens de poussière de maison, les pollens de bouleau et les pollens de graminées.

Pour traiter ces allergies, l'immunothérapie allergénique est désormais disponible en comprimés.

Cette prise par comprimés comporte de nombreux avantages:

- Prescription médicale simplifiée.
- Prise du traitement à domicile par le patient.
- Conditions de conservation du produit améliorées.
- Régularité de la dose administrée.
- Schéma thérapeutique simplifié.
- Taux de réactions systémiques faibles et limitées en sévérité par le passage sublingual.
- Remboursement.

Le seul inconvénient reste l'observance thérapeutique.

## Objectifs et bénéfices

Le traitement par ITA poursuit plusieurs objectifs:

- Rééquilibrer la balance de la réponse immunitaire Th1/Th2.
- Etablir une tolérance clinique à long terme vis-à-vis des allergènes.
- Limiter les sensibilisations ultérieures.
- Prévenir l'évolution de la maladie allergique notamment l'asthme.





tômes sévères avec une altération de la qualité de vie. Elle le sera également si le patient refuse les traitements pharmacologiques ou s'il souhaite s'engager sur un traitement modifiant l'histoire naturelle de sa maladie.

«Dans le cadre de la rhinite allergique isolée, les études ont montré une efficacité de l'ITA sublinguale, avec une amélioration des symptômes et une diminution de la prise des traitements pharmacologiques.», précisa le Dr Hannachi.

• **Dans la rhinite allergique aux acariens de la poussière de maison:**

L'ITA est préconisée dans les situations suivantes:

- Rhinite allergique perannuelle.
- Rhinites allergiques sévères, mal contrôlées par les mesures d'éviction.
- Effets indésirables importants ou intolérance des médicaments symptomatiques.
- Prévention de l'apparition d'un asthme.

La preuve d'une concordance entre les symptômes cliniques et des tests allergologiques positifs est nécessaire.



©Paul Feguerne

- Réduire la symptomatologie et la consommation de médicaments.
- Améliorer la qualité de vie des patients allergiques.

La désensibilisation est le seul traitement capable de modifier l'histoire naturelle de l'allergie, et par conséquent d'avoir les bénéfices suivants:

- Réduire les symptômes à long terme.
- Diminuer les prises médicamenteuses.
- Éviter l'aggravation de l'allergie.
- Éviter l'apparition de nouvelles sensibilisations.
- Prévenir l'asthme.

Bien que les bénéfices cliniques puissent être obtenus en quelques mois, les effets sur la réponse immune ne sont toutefois pas immédiats.

Il faut généralement attendre 2 à 3 ans avant d'observer une diminution des

IgE spécifiques, une diminution de la réactivité des tests cutanés, une augmentation des IgG4 ainsi qu'une nette augmentation du nombre des cellules T CD4+ de type Threg.

**L'ITA, quand y penser ?**

Revenons à présent sur les indications de l'ITA (en prévention primaire, secondaire et tertiaire) en fonction des pathologies et du type d'allergène.

• **Dans la rhinite allergique isolée (sans asthme):**

L'ITA est envisagée en 2<sup>e</sup> intention après les médicaments symptomatiques (ah1 et ctc nasaux) lorsque ces derniers sont peu ou pas efficaces, ou lorsqu'ils sont responsables d'effets indésirables.

L'ITA sera envisagée en 1<sup>e</sup> intention lorsque le patient présente des symp-

«Les études sont contradictoires sur l'effet de l'ITA sur le syndrome oral alimentaire allergique (SOA) dont la forme la plus commune est le syndrome bouleau-pomme.»

*Dr Farah Hannachi*



- **Dans la rhinite allergique (sévère) liée aux pollens:**

L'ITA est envisagée en cas d'effets indésirables importants ou d'une intolérance aux médicaments symptomatiques, ou encore pour prévenir l'apparition d'un asthme. Dans ce cas-ci aussi, il est nécessaire d'avoir la preuve d'une corrélation entre les symptômes cliniques et les tests allergologiques positifs et pertinents pour le(s) pollen(s) en cause.

Au Luxembourg, ce type de traitement pour les allergies aux pollens d'arbres (notamment le bouleau) et aux pollens de graminées sont les plus utilisés.

Des études ont montré l'efficacité de la SLIT dans l'allergie aux pollens de graminées avec une réduction de 30% des symptômes et une réduction de 38% de la consommation médicamenteuse en pleine saison.

Dr Hannachi: «*C'est la preuve que ces traitements permettent d'induire à terme une tolérance aux pollens de graminées et d'améliorer grandement la qualité de vie des patients. Le traitement GRAZAX est plus efficace que les antihistaminiques et au moins aussi efficace que les corticoïdes locaux nasaux dans la prise en charge de la rhinite allergique saisonnière aux pollens de graminées.*»

## Contre-indications de l'ITA sublinguale

### Contre-indications strictes:

- Asthme sévère, instable ou non contrôlé.
- Antécédent d'Oesophagite à Eosinophiles.
- Antécédent de réaction sévère après SLIT.
- Etat d'inflammation de la cavité buccale associé à des symptômes sévères tels que le lichen plan buccal avec ulcérations ou mycose buccale sévère.
- Hypersensibilité à l'un des excipients inactifs.
- Âge <5 ans (désensibilisation aux graminées), <18 ans pour certains comprimés (désensibilisation acariens et pollens de bouleau).

### Contre-indications relatives:

- Déficit immunitaire et maladies auto-immunes.
- Affections malignes de type cancéreuses.
- Maladies cardiovasculaires sévères non contrôlées.
- Traitement simultané par bêtabloquant (évaluer bénéfice-risque).
- Facteurs psycho-sociaux.
- Grossesse: ne pas débuter en cours de grossesse mais peut être poursuivie en cours de grossesse et d'allaitement si déjà en place.

- **Dans les rhinites allergiques aux animaux:**

Pour l'allergie au chat, l'éviction constitue le traitement de première intention. L'ITA est indiquée dans de très rares cas tels que des allergies professionnelles (vétérinaire...) ou des crises d'asthme inopinées chez des enfants qui sont en contact avec des personnes qui possèdent un chat à leur domicile.

Concernant l'allergie au chien, il n'existe pas de preuve de l'efficacité de l'ITA. Les quelques études proposées ne sont pas suffisantes pour garantir le contrôle des symptômes. L'éviction de l'animal est la règle.

Le traitement de désensibilisation n'est actuellement pas disponible pour l'allergie au cheval. La remise en disponibilité d'allergènes pour l'ITA est souhaitable pour des cas particuliers (allergie professionnelle).



- **Dans la rhinite allergique aux moisissures:**

Seul le traitement ITA à la moisissure *Alternaria* est à disposition. Ce traitement n'existe que sous forme de solution sublinguale. Une preuve d'une concordance entre les symptômes et les tests allergologiques positifs est encore une fois requise.

«**En présence d'un asthme non contrôlé, l'ITA sera strictement contre-indiquée vu le risque élevé d'exacerbations et de crises d'asthme inopinées.**»

*Dr Farah Hannachi*

«Chez les patients polyallergiques, le choix de l'allergène est important. L'avis d'un spécialiste est requis.»

*Dr Farah Hannachi*

Indications:

- RA sévère isolée à *Alternaria*, mal contrôlée par les mesures d'éviction.
- Effets indésirables importants ou intolérance des médicaments symptomatiques.
- Prévenir l'apparition de l'asthme.
- **Dans la conjonctivite:**

La conjonctivite allergique est souvent associée à d'autres symptômes allergiques, le plus souvent une rhinite allergique.

L'ITA est indiquée après la mise en évidence d'une hypersensibilité IgE médiée, en cas d'échec des traitements symptomatiques.

Une méta-analyse a montré l'efficacité de l'ITA en cas de conjonctivite isolée ou associée. Les études portant sur les cas de conjonctivite isolée sont souvent hétérogènes (adultes et les enfants, sans distinction ITSC et ITSL, comprimés et gouttes, avec ou sans rhino-conjonctivite perannuelle et saisonnière).

### **ITA dans l'asthme allergique: reconnue dans les recommandations GINA 2019**

En plus des paliers de traitements symptomatiques (allant des corticoïdes inhalés jusqu'aux biothérapies disponibles actuellement sur le marché), l'ITA peut être proposée en complémentarité des différents traitements.

Elle permettra de dévier la réponse immunitaire vers une tolérance aux allergènes et de calmer la voie TH2.

Selon l'*International consensus on allergy immunotherapy*:

- L'immunothérapie allergénique (ITA) ne doit être envisagée que pour le traitement des patients asthmatiques dont les symptômes sont clairement liés à un allergène pertinent.
- L'ITA est utile chez les patients souffrant d'asthme allergique associé à une rhinite allergique.
- Les critères de sélection des patients souffrant d'asthme doivent être clairement établis: les avantages possibles sur l'asthme et les symptômes de RA, les effets indésirables potentiels, les préférences des patients qui conditionnent l'adhésion au traitement.

*«En présence d'un asthme non contrôlé, l'ITA sera strictement contre-indiquée vu le risque élevé d'exacerbations et de crises d'asthme inopinées. Si l'asthme est partiellement contrôlé, on va plutôt agir avec des traitements symptomatiques dans un premier temps, en respectant l'escalade thérapeutique préconisée par les recommandations GINA. Mais une fois que l'asthme est contrôlé, il ne faut surtout pas hésiter à mettre en place une immunothérapie allergénique.»*, expliqua le Dr Hannachi.

### **Effets indésirables de l'ITA sublinguale**

Les effets indésirables locaux sont attendus et très fréquents mais restent en majorité d'intensité légère ou modérée sans effet de dose.

Ils sont à type de prurit oral et endo-buccal, d'oedème bucco-labial, de rhino-conjonctivite, de prurit oculaire, d'irritation de la gorge.

Les réactions locales surviennent principalement en début de traitement et disparaissent ensuite sans intervention médicale au fur et à mesure du traitement.

En cas d'effets indésirables locaux invalidants, l'instauration d'un traitement symptomatique à base d'un antihistaminique permettra de poursuivre le traitement.

D'autres effets secondaires notamment digestifs comme des douleurs abdominales sont décrits ou plus rarement des réactions d'asthme ou d'urticaire légère... Il peut y avoir également une exacerbation de l'asthme si ce dernier est mal contrôlé.

Il existe quelques cas d'anaphylaxie mal documentés et dus à une mauvaise utilisation de l'ITA sublinguale. Les réactions systémiques restent quant à elles peu fréquentes.

En cas de réaction plus sévère systémique ou anaphylactique, l'avis d'un spécialiste est requis. C'est pour parer à tout type d'effet indésirable que le 1<sup>er</sup> comprimé doit être pris sous surveillance médicale.

Précisons que les antihistaminiques n'empêchent pas l'efficacité du traitement. Une réévaluation régulière du traitement est indispensable pour apprécier la tolérance et l'efficacité du traitement. ■

### **Pour renforcer la compliance thérapeutique des patients:**

- 1<sup>ère</sup> prise en consultation allergologique sous surveillance médicale.
- Education thérapeutique du patient sur la maladie, son évolution et ses traitements, et les objectifs à atteindre.
- Suivi régulier et pluridisciplinaire (médecin généraliste, ORL, allergologue, pneumologue...).



## Hostellerie des Châteaux & Spa\*\*\*\* Hôtel Spa Alsace

*Envie d'évasion pas très loin de chez vous ? L'Alsace est l'endroit idéal pour se ressourcer et passer de bons moments. Voici un hôtel exceptionnel que nous avons eu la chance de tester.*

*Sandrine Stauner-Facques*

Envie de passer un week-end, une semaine où le raffinement rime avec détente et terroir... L'hostellerie des Châteaux & Spa répondra à toutes vos attentes de façon certaine.

### L'hôtel

Cet écrin d'excellence est très bien situé, au calme et proche de nombreux sites intéressants.

Ce sont Guillaume et Aurélie qui ont repris avec brio la suite de leurs parents Sabine et Ernest Schaezel.

Du haut de ses 5 étages, l'hôtel très chic dispose d'une soixantaine de chambres, 4 salles de restaurant, un bar ainsi qu'un Cigare Lounge, 9 salles de séminaires, un espace Spa ainsi qu'un espace beauté, une salle de sport et un terrain paysagé.

### La gastronomie

La cuisine a été refaite à neuf pour permettre au chef Ernest Schaezel de convier ses clients dans sa cuisine lors des «Cuisine party» du dimanche (déjeuner convivial).

Le restaurant gastronomique «La table des Châteaux» propose une cuisine raffinée et sublimée par la carte des vins pour vous emmener vers un voyage gustatif au coeur de l'Alsace moderne.

### Les chambres

L'ambiance est campagne et cosy, inspirée des traditions régionales où les boiseries claires et cèrusées se marient tout naturellement avec les rideaux

de lin, la marqueterie artisanale, les rouges et les beiges.

Le confort de literie est incomparable dans des lits Queen Size, King Size pour passer des nuits de rêve dans un endroit idyllique.

Pour une occasion offrez-vous l'une des 5 Suites Exclusives de plus de 50m<sup>2</sup> qui sont équipées d'un sauna et jacuzzi individuel pour passer des moments inoubliables.

### Bien-être

Le Spa Beauté est tout simplement magique. Vous pourrez profiter d'une piscine intérieure, extérieure, de saunas, d'un jacuzzi, d'un hammam. Tout ce qu'il faut pour une cure de détente.

En 2017, l'hôtel a offert un agrandissement à son espace bien-être qui est passé de 1000 m<sup>2</sup> à 2500 m<sup>2</sup> avec ajout de: piscine extérieure et intérieure avec un jacuzzi extérieur, différentes cabines de Sauna, salle de Repos, douche Tonneau, parcours sensoriel de bien-être à privatiser en couple avec 5 expériences différentes de relaxation, cabines de massage pouvant accueillir 2 personnes et effectuer 2 massages en même temps.

Pour le confort de ses hôtes, l'établissement s'est doté d'un restaurant attenant à la piscine extérieure avec une cuisine équipée pour la restauration de midi. ■

**Hostellerie des Châteaux & Spa\*\*\*\***  
11, rue des Châteaux  
F-67530 OTTROT France  
Tél : +33 3 88 4814 14  
[www.hostellerie-chateaux.fr](http://www.hostellerie-chateaux.fr)



**RÉSUMÉ ABRÉGÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT** Veuillez-vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit pour une information complète concernant l'usage de ce médicament. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** : Relaxine, comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** : Extrait hydroalcoolique (36.3 % V/V) séché de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) (2.25 – 3.6:1) 500 mg (équivalent à 2 mg d'acides sesquiterpéniques). Excipient(s) à effet notoire: Ce médicament contient du lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** : Comprimés pelliculés. **4. INFORMATIONS CLINIQUES** **4.1. Indications thérapeutiques** : Ce médicament à base de plantes est indiqué pour réduire la nervosité en cas de troubles du sommeil ou de l'endormissement, après que toute pathologie sévère ait été écartée. Relaxine est indiqué chez les adultes et les enfants de plus de 12 ans. **4.2. Posologie et mode d'administration**

**Posologie** : Le soir, en cas de troubles du sommeil : 1 à 2 comprimés pelliculés à avaler avec un verre d'eau, une demi-heure avant le coucher. La posologie maximale est de 2 comprimés pelliculés par jour. **Population pédiatrique**: Relaxine ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Mode d'administration. Voie orale.

**4.3. Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Relaxine contient du lactose, il est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au lactose. Enfants de moins de 12 ans. **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Dans de nombreux cas, l'administration de cette préparation répond à un besoin occasionnel ou passager et sera donc de courte durée. Un traitement de longue durée peut s'imposer dans certains cas. En cas d'usage prolongé, le traitement doit dans chaque cas individuel être évalué périodiquement par le médecin. Population pédiatrique : Tenir hors de la vue et de la portée des enfants. **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : A ce jour, aucune interaction n'a été signalée. Cependant, il est possible que, de par son activité, l'extrait de valériane puisse potentialiser l'effet sédatif d'un excès d'alcool, des hypnotiques, anxiolytiques, analgésiques narcotiques, sédatifs et tranquillisants. Etudes d'interaction : Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

**Grossesse et Allaitement** : On ne dispose pas de données suffisantes pour garantir une sécurité absolue pendant la grossesse ou l'allaitement. Fertilité : Sans objet. **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Relaxine peut avoir une influence sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Il peut aussi provoquer une certaine somnolence pendant la journée. Si cet effet se manifeste, ne pas conduire de voiture ni manipuler des machines dangereuses. **4.8. Effets indésirables** : Rarement, des symptômes gastro-intestinaux peuvent se présenter: nausées, crampes abdominales. **Déclaration des effets indésirables 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 : Avenue Galilée 5/03 - 1210 BRUXELLES. Site internet: [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) et e-mail: [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be).

**4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme d'action : Relaxine est un médicament à base de plantes. Le principe actif de Relaxine est un extrait hydroalcoolique séché de racine de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*). Cet extrait a une action calmante. Effets pharmacodynamiques : Des expérimentations préliminaires mettent en évidence une influence bénéfique sur les caractéristiques du sommeil. Cet extrait raccourcit la période d'endormissement et réduit en nombre et en durée les périodes de réveil intermédiaire. La composante responsable de l'activité de l'extrait n'est pas connue avec certitude. L'activité est notamment imputable à un acide sesquiterpénique (acide valérénique et/ou l'un de ses dérivés). L'expérimentation animale (souris) a révélé une action déprimante centrale aspécifique de l'acide valérénique. **5.2. Propriétés pharmacocinétiques** : On ne dispose pas de données pharmacocinétiques pour cette préparation. **5.3. Données de sécurité préclinique** : Données non fournies. **6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES** :

**6.1. Liste des excipients** : Cellulose microcristalline, hypromellose, talc, lactose, dioxyde de titane, glycérol, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre. **6.2. Incompatibilités** : Sans objet. **6.3. Durée de conservation** : 36 mois (3 ans) **6.4. Précautions particulières**

**de conservation** : A conserver à une température ne dépassant pas 30°C, à l'abri de la lumière et de l'humidité, dans l'emballage d'origine. **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur** : Relaxine est présenté en boîtes de 15 (échantillons) ou de 30 comprimés pelliculés blancs (plaquettes thermoformées de 15 comprimés). **6.6. Précautions particulières d'élimination** : Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : [info@trenker.be](mailto:info@trenker.be) **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AU LUXEMBOURG** : 1997120903 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. CONDITIONS DE DELIVRANCE** : délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

**Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. [crpv@chru-nancy.fr](mailto:crpv@chru-nancy.fr) ; Tél. : (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ; Ou Division de la Pharmacie et des Médicaments, Direction de la santé à Luxembourg.pharmacovigilance@ms.etat.lu ; Tél. : (+352)247-85592 ; Fax : (+352)247-95615. **4.9. Surdosage** : Aucun cas de surdosage n'a été signalé. Le cas échéant, cependant, on interrompra immédiatement le traitement et on pourra procéder à l'administration de charbon adsorbant et/ou à un traitement symptomatique. **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **5.1. Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques Code ATC : N05CM09. Mécanisme

**30 comprimés pelliculés**  
**Prix public : € 11,43**  
**N° national : 0243687**

# Relaxine

Extrait de valériane (*Valeriana officinalis L. radix*) 500 mg



**Endormissement<sup>1,2,3</sup> | Sommeil<sup>1,3</sup>**  
**Nervosité et anxiété<sup>3</sup>**

1. Leathwood PD, Chauffard F, Heck E, Munoz-Raz R. Aqueous extract of valerian root (*Valeriana officinalis L.*) improves sleep quality in man. *Pharmacol Biochem Behav* 1982;17: 65-71.  
2. Donath F, Quispe S, Dieffenbach K, Maurer A, Fietze I, Roots I. Critical evaluation of the effect of valerian extract on sleep structure and sleep quality. *Pharmacopsychiatry* 2000;33:47-53.  
3. Reynaert C, Janne P, Van Moffaert M. Intérêt de la Relaxine dans les indications d'anxiété et de troubles du sommeil : Une étude ouverte prospective dans le cadre de la médecine générale. Université Catholique de Louvain et Université Gent (1994).

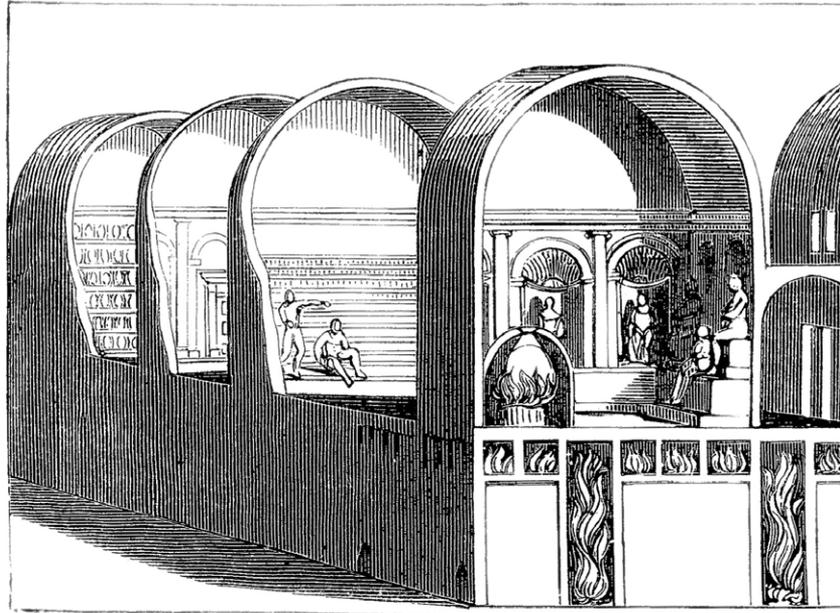
Passion for family health | **Trenker** laboratoires

**7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Laboratoires Pharmaceutiques TRENKER S.A. 32, avenue Thomas Edison BE-1402 THINES - Tel : +32 (0)2/374.02.53 - Fax : +32 (0)2/374.68.81 - E-mail : [info@trenker.be](mailto:info@trenker.be) **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE AU LUXEMBOURG** : 1997120903 **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 06/11/1995. Date de dernier renouvellement: 03/12/2007. **10. CONDITIONS DE DELIVRANCE** : délivrance libre. **11. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 03/2021.

# Survivances romaines (2)

*Dans le contexte de la conservation de la santé on nous parle beaucoup de «wellness», de «spa's» et de cures thermales. Qu'en était-il du temps des Romains ?*

Dr Henri Kugener



Les Romains avaient repris des Grecs le chauffage indirect par air chaud, leur ὑπόκαυστον. L'hypocauste romain (du grec hypo «au-dessous» et kaiein «brûler») désigne l'ensemble des éléments qui constituent le système de chauffage par le sol.

- la chambre de chaleur au sous-sol, dans lequel débouche le canal de chauffe prolongeant le foyer ou «praefurnium». Elle comporte un sol «area» recouvert de tuiles retournées et encastrées dans une couche de béton grossier.
- ce sol supporte des pilettes «pilae», hautes de 50 à 100 cm formées de carreaux ou rondelles en terre cuite «bessales» et disposées en rangées parallèles, les bessales furent préconisées au 1<sup>er</sup> siècle av.Chr. par l'architecte Vitruvius.
- ces pilettes soutiennent le sol suspendu «suspensura» de la pièce à chauffer, lui-même constitué de une à trois couches de dalles carrées «bipedales» (60 x 60 cm =

deux pieds romains de côté) en terre cuite, recouvertes à leur tour d'une épaisse couche de béton et d'un ciment plus fin destiné à recevoir un dallage ou un sol mosaïque.

- l'air chaud venu du foyer, qui circule parmi les pilettes, est aspiré à l'intérieur des murs par des «tubuli» ou briques creuses s'ouvrant vers l'extérieur sous la toiture du bâtiment.

Une construction bien complexe... et onéreuse !

## Les bains et thermes

Les Bains publics furent équipés de ce chauffage dès le 1<sup>er</sup> siècle av.Chr. Dans le secteur privé seules les familles les plus riches pouvaient se payer ce luxe et encore: tous les hypocaustes ne chauffaient pas des bains, certains ne chauffaient qu'une salle de séjour. Presque tous les propriétaires romains limitaient l'installation d'un hypocauste à une petite zone de leur habitation: les bains.

Un bain romain avec son chauffage hypocauste est une machine air/eau/feu/terre réunissant les quatre éléments de la nature antique.

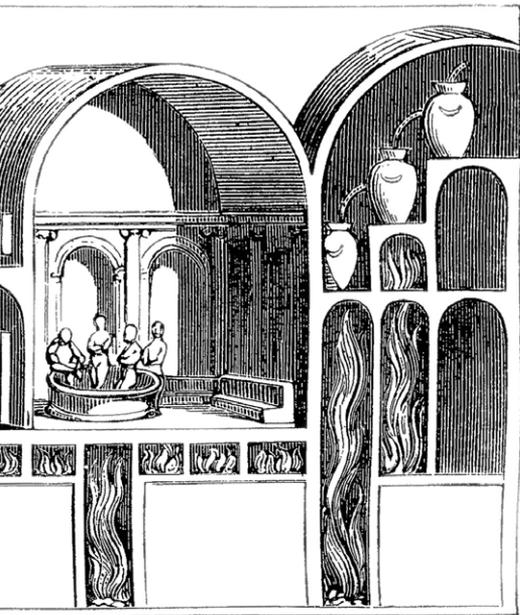
**1<sup>er</sup> élément: l'air.** L'air dans les thermes était chauffé indirectement par les murs tubulés où montait l'air chauffé au «præfurnium», pour sortir par des ouvertures sous la charpente du toit...

**2<sup>ème</sup> élément: l'eau.** Elle provenait ou d'un puits ou d'une source proche ou bien elle était amenée à grands frais au moyen de canalisations voire d'aqueducs. On nous parle beaucoup de l'adduction de l'eau, rarement de son évacuation.

Les eaux troubles étaient puisées au moyen de seaux, les dernières gouttes se rassemblant dans une ou deux cupules concaves aménagées dans le fond du bassin d'où le «fond du bassin» était enlevé à la jarre et à l'éponge ... absence d'une évacuation «basse» dans les bassins romains - question d'étanchéité.

**3<sup>ème</sup> élément: le feu.** Que le feu fût entretenu avec du bois brut ou du charbon de bois, un therme consom-

«Presque tous les propriétaires romains limitaient l'installation d'un hypocauste à une petite zone de leur habitation: les bains.»



mais des quantités astronomiques de ce carburant, contribuant pour une large part au déboisement de la région: après 200 ans d'occupation romaine la région du Baden-Württemberg avait perdu 60% de ses forêts (Hannes Lehar, *Römische Heizsysteme und ihr Verbrauch – Wie viel Wald frisst die Heizung einer römischen Stadt?*, dans: *Archäologische Berichte* 27: Tünde Kaszab-Olschews-

ki & Ingrid Tamerl (Edit.): *Wald- und Holznutzung in der römischen Antike* 2017, p.211).

**4<sup>ème</sup> élément: la terre battue** à l'extérieur, le dallage à l'intérieur. Le dallage chauffé par hypocauste pouvait s'échauffer à 60°C (Claude Balme-frezol, *Rome Vie Quotidienne, L'Hypocauste*, dans: *Marquetland* 2021) - gare à vos pieds si vous aviez oublié vos sabots ! Les Italiens en ont gardé l'habitude des souliers en bois, les «zoccoli».

### L'inventeur de l'hypocauste

Les historiens romains attribuaient l'invention du chauffage à air chaud à leur compatriote Gaius Sergius Orata (140-91 av.Chr.), un entrepreneur et marchand ami de Cicéron.

Ses premiers hypocaustes chauffaient des cultures de poissons et d'huitres, plus tard il transposa son invention sur les habitations privées et les thermes publics. Fut-il inspiré par le chauffage naturel de la région des Champs Phlégréens ? On peut en douter puisque qu'un chauffage du type hypocauste bien plus ancien fut retrouvé en Crète

sur le site ancien de Gortys remontant au 3<sup>ème</sup> siècle av.Chr. A Syracuse et à Olympie des hypocaustes similaires datant des 1<sup>er</sup> et 3<sup>ème</sup> siècles av.Chr. furent mis à jour.

### Personnel d'un therme

Un mot sur le personnel. Un premier esclave veillait sur les vêtements et affaires que les visiteurs des thermes avaient laissé dans le «apodyterium», le vestiaire.

Des masseurs esclaves dans la partie visible: des esclaves qui vous épilaient, vous curaient la peau au strigile. Des esclaves plus défavorisés qui se retrouvaient dans la partie invisible au public, malsaine, cachée: une mosaïque au musée de Timgad/Algérie montre un esclave noir apportant des braises pour le foyer des thermes. Ils travaillent sans relâche pour entretenir la chaleur des bains, et ce par une chaleur intense et dans une atmosphère de gaz de combustion CO et CO2 sans doute élevés.

Les thermes auraient cessé d'être opérationnels si les esclaves étaient venus à manquer. Symboles du service rendu: une bessale<sup>(1)</sup>, symbole de la zone pénible et un strigile<sup>(2)</sup>, symbole de la zone confortable.

### Offrons-nous un séjour aux thermes

Si vous êtes du sexe faible, rendez-vous aux thermes le matin. L'après-midi est réservée aux messieurs, à moins que les thermes de votre choix ne disposent de deux zones distinctes pour femmes et pour hommes.



(1) Bessale «bessalis» en terre cuite mise à jour en 1976 dans la villa romaine de Kinheim-Kindel sur la Moselle allemande. Elle fut offerte au directeur du service vétérinaire du district de Wittlich et détenteur de la chasse dans la commune de Kinheim, le docteur Georg Averdunk (1924-2009). Pendant 40 ans elle faisait partie de ses collections avant d'être remise en circulation par les héritiers. Théoriquement, une telle bessale doit mesurer 2/3 de pied romain soit 19,7 cm. En fait elle pouvait mesurer de 19 à 23 cm de côté (Bulgnéville). La nôtre mesure 18,5 x 18,5 x 3,5 cm et pèse 2018 g.

(2) Strigile «strigilum» en bronze acheté aux puces d'Arlon en 2004 servant à râcler la peau afin de la débarrasser des restes de soude, de cendre et d'huile ayant servi au nettoyage ...

«Il nous semblait voir arriver (...) ces matrones dégénérées, portés dans leur litière, et suivis par une longue file d'esclaves de l'un et de l'autre sexe nécessaires aux nombreux services réclamés par le bain. C'étaient les «capsarii», chargés de garder les vêtements; les parfumeurs «unctores»; les épilleurs «alipili»; les masseurs «tractatores». De ces derniers voici quel était l'emploi: au sortir du sudatoire, le baigneur s'étendait sur un lit de repos, et un jeune masseur, homme ou femme, commençait par lui presser tout le corps, par le tourner et le retourner, jusqu'à ce que les membres fussent devenus souples et flexibles. Alors il faisait craquer les articulations sans effort, il massait et pétrifiait pour ainsi dire la chair, sans faire éprouver la plus légère douleur. Il passait ensuite aux frictions; la main armée d'un strigilum, grattoir de corne ou d'ivoire creusé en cuillère et cintré de manière à effleurer un peu la rotondité des membres, il frottait vivement la peau, et détachait toutes les impuretés que la transpiration avait pu y faire amasser. Venait alors la dépilation des aisselles que l'alipile pratiquait, soit au moyen de petites pinces, soit à l'aide d'un onguent. Cette opération terminée, le parfumeur arrivait, les mains chargées de vases remplis d'aromates. Il commençait par frotter légèrement le baigneur avec un liniment de saindoux et d'ellébore blanc, pour faire disparaître les démangeaisons et les échauboulures; puis, avec des huiles et des essences parfumées, contenues dans de petites ampoules de corne de taureau ou de rhinocéros, il remplissait tous les pores. Après lui venaient d'autres esclaves; les uns essayaient le corps avec des étoffes de lin, ou d'une laine fine et douce; les autres l'enveloppaient



Hypocauste de la villa gallo-romaine de Schieren - © www.latingrec.lu T. Lucas

*dans une gausape d'écarlate, manteau bien chaud et bien moëlleux. Enfin, toute la troupe se réunissait pour enlever le sybarite, le mettre dans une litière fermée, et le rapporter chez lui » (Jean Gaume, Les trois Rome, Journal d'un voyage en Italie, accompagné d'un plan, Bruxelles 1847 p.190).*

Les citoyens de tout rang social s'y côtoient de manière indifférenciée, les propres et les moins propres.

### Thermes et médecine

Thermes et propreté, un couple bien évident qui mérite discussion. Où réside le lien avec la médecine ? Les thermes symbolisent l'approche hygiénique de la Santé par les Romains !

Les Romains étaient pleinement conscients du pouvoir vivifiant de ces établissements. Effectivement, au-delà du maintien de l'hygiène corporelle, on connaissait déjà à l'époque les effets bénéfiques sur la santé de

l'alternance chaud-froid connu pour ravigoter ce que de nos jours on appelle le «système immunitaire».

Dans les thermes, les Romains passaient d'une salle à l'autre, d'une chambre froide à une chaude et de la chaude dans une froide. Bien qu'aucun parcours ne fût imposé, le rituel typique du temps finissait par être assez ancré dans les habitudes de la population pour influencer l'architecture des thermes au fil des années.

On a bien exagéré les bénéfiques d'un bain romain pour la santé. Puisque l'eau chaude n'y était que rarement renouvelée (Cassely), l'eau finissait par devenir une culture bactériologique qui vous transmettait typhus et paratyphus... à ne pas parler des poux et puces qui hantaient ces lieux agréablement climatisés.

Selon le prof. Mitchell «la pratique régulière des bains dans les thermes n'aurait pas eu d'impact bénéfique en matière de santé publique» (Piers Mitchell, Human parasites in the Roman World: health consequences of conquering an empire. Parasitology; 8 Jan 2016). Maigre consolation, selon Mitchell: la pratique régulière des

«Les thermes symbolisent l'approche hygiénique de la Santé par les Romains !»



La villa gallo-romaine de Goeblange-Miecher  
- © www.latingrec.lu T. Lucas

bains publics aurait au moins amélioré l'odeur des citoyens romains.

## Thermes et bains au Grand-Duché

Plusieurs hypocaustes ont été mis à jour au Grand-Duché de Luxembourg, même si tous ne correspondent pas à des bains publics: vous dire que les officiers et administrateurs romains aimaient se réchauffer «à l'italienne» pour oublier qu'ils avaient échoué dans une région au climat rude et inhospitalier !

- les plus connus, fouillés en catastrophe en 1972/73 lors de travaux de redressement du Tossenbergr, se trouvent à Mamer - un terme public à en juger des proportions. Les travaux de restauration ont démontré que le vicus de Mamer et les thermes furent réduits en cendres lors des incursions germaniques en 275 et 276 [Metzler Jeannot, Zimmer John, Öffentliche Bäderanlage und spätantike Baureste im gallo-römischen Vicus von Mamer. Hémecht, 27, 429-487 (1975)],
- un grand hypocauste fut mis à jour au lieu-dit «auf Mies» à Mersch en 1904/06. Couvert de nos jours il est accessible au grand public (Hémecht 1975),
- la grande villa d'Echternach fut malheureusement la victime de

transformation et de pillages au moyen-âge. Néanmoins un chauffage du type hypocauste a pu être démontré (Metzler p.495): „Da dieser Raum eine Fußbodenheizung besaß, waren die Reste des Mosaiks zwischen die Heizungspfeiler abgesackt“ (Jeannot Metzler, Gérard Thill, Raymond Weiller, Johnny Zimmer, Ausgrabungen in der Römervilla von Echternach-Schwarzuecht, Hémecht, 1<sup>er</sup> octobre 1976 p.491-512),

- la villa romaine de Weiler-la-Tour avait son bain chauffé par hypocauste (Jean Krier, Ausgrabungen in Weiler-la-Tour, Hémecht, 1<sup>er</sup> janvier 1982 p.96),
- les thermes de Dalheim, construits à la fin du I<sup>er</sup> ou au début du II<sup>e</sup> siècle et mis à jour en 2003: plusieurs pièces découvertes lors de fouilles particulières dans la cour intérieure de l'ancien Café Simon: un frigidarium avec sa piscine «piscina», un tepidarium avec son hypocauste, un portique entourant les bains. Les thermes de Dalheim ont été détruits dans un incendie au milieu du 4<sup>ème</sup> siècle,
- moins connus, l'hypocauste et le praefurnium mis à jour en 2007 dans une villa romaine au village de Burange. MNHA, Musée-info oct-déc. 2008 Franziska Dövenner, Römische Gebäudereste bei Dudelange-Burange, Empreintes 2/2009 MNHA p.52,
- la villa de Schieren avait une salle chauffée par hypocauste de 16 m<sup>2</sup>. (Véronique Biver, Alan J Stead, Michel Polfer, La villa gallo-romaine de Schieren, 2016, Archaeologia Luxemburgensis),
- Goeblange, une villa équipée d'un caldarium, d'un frigidarium et d'un sudatorium au 2<sup>ème</sup> et détruite à la fin du 4<sup>ème</sup> siècle,
- la villa-palais de Helmsange près de Walferdange disposait d'un hypocauste particulièrement étendu: «*Mehrere Wohnräume, unter an-*



Site gallo-romain Helmsange -  
© www.visitluxembourg.com

*derem ein 50 Quadratmeter [sic] großer Saal im Nordflügel, wurden mit Hypokaustheizung beheizt. Dabei ruhte der Fußboden auf 169 geschichteten Tragepfeilern. Durch eine Feuerstelle im Heizraum wurde der Hohlraum unter dem Fußboden mit heißer Luft erwärmt, die auch durch Hohlziegel in den Wänden aufstieg und somit zusätzlich die Wände erwärmte».*

## Epilogue

Les thermes en ruine font légion: thermes de Caracalla et de Dioclétien à Rome, thermes d'Hadrien à Tivoli, thermes de Cluny à Paris, moins bien conservés ceux de Trèves - pour ne citer que les plus imposants.

Après la chute de l'Empire romain, le monde chrétien, plutôt hostile à tout ce qui produisait un sentiment de bien-être en ce monde (sexe, bains) ne savait quoi faire de ces installations.

Les hypocaustes survécurent à un endroit où vous ne les soupçonneriez pas: dans le sous-sol des baptistères des premières grandes églises chrétiennes (Lyon, Neves, Nice-Cimiez, Poitiers et Séviac) où les thermes, désaffectés depuis la chute de l'empire romain, furent recyclés au 5<sup>ème</sup> siècle pour offrir aux adultes le luxe d'un baptême par immersion - dans une eau tiède. ■



## Spéctacle

### ERA

Des mélodies épiques qu'on croirait tout sorties de l'époque médiévale et des chœurs gothiques, c'est la recette du succès des chansons d'ERA.

ERA, le groupe mythique des années 2000, est de retour avec un spectacle extraordinaire, un véritable voyage musical hors du temps, porté par son créateur Eric Levi et ses 30 chanteurs et musiciens.

Era a imposé d'entrée ses sonorités synthétiques, mélange d'électro léger et d'ambiance. C'est une exploration musicale de mondes ésotériques imaginatifs, où les langues se mélangent en un sabir inédit.

Vingt ans après le triomphe de son premier album, ERA se prépare à éblouir son public à nouveau avec un spectacle incroyable qui vous plongera dans un univers fascinant du groupe où la puissance de la musique et la beauté des voix se mélangent à merveille dans un décor «médiéval/héroïc fantasy» éblouissant.

ERA a vendu plus de 12 millions d'albums à travers le monde et n'avait à ce jour jamais donné de concert en Europe.

**Judi 9 décembre 2021 à la Rockhal d'Esch-sur-Alzette (concert du 4 décembre 2020 reporté) - Ouverture des portes à 19h et concert à 20h - [www.rockhal.lu](http://www.rockhal.lu)**



## Performance

### The Illusion of the End

*The Illusion of the End* est une exposition de deux semaines consacrée à l'art de la performance. Le rez-de-chaussée du musée accueillera une série de nouvelles performances réalisées par des artistes d'Allemagne, d'Italie, de Pologne, de Russie et de Suisse jouissant d'une reconnaissance internationale de plus en plus importante.

L'exposition réunit une sélection d'artistes qui redéfinissent les frontières entre le théâtre, la danse et la performance, visant à traduire les multiples langages et formes d'expression que ces disciplines conjuguent.

*The Illusion of the End* propose des œuvres façonnées par les bouleversements politiques et culturels de ces dernières années, qui ont transformé nos perceptions collectives et individuelles du temps.

**Du 2 au 17 octobre 2021- MUDAM Luxembourg - [www.mudam.lu](http://www.mudam.lu)**

## Show

### Jean-Baptiste Guégan - «La Voie de Johnny»

Pas encore 40 ans et même pas la moitié d'années de carrière de son idole ! Et pourtant, Johnny Hallyday parlait de lui en terme élogieux. «*Il est de loin le plus près*» disait-il après avoir entendu l'une de ses prestations. Jean-Baptiste Guégan n'est rien de moins que le meilleur sosie vocal du rockeur français.

Soyez prêt, la ressemblance vocale est saisissante, vous n'en sortirez pas indemne ! «*Il n'a pas seulement le même timbre de voix et le même vibrato, il a les mêmes défauts, le même chuintement que Johnny.*» dit Michel Mallory, parolier de Johnny Hallyday.

«*Il est le porte-voix des fans de Johnny. Mais c'est d'abord un p... de chanteur.*» Christophe Porquet, producteur.



Il s'est invité en 2019 parmi les artistes ayant vendu le plus d'albums. Près de 244.000 exemplaires de «*Puisque c'est écrit*» se sont écoulés l'an passé. Selon les chiffres communiqués par le Syndicat national de l'édition phonographique, le costarmoricain se hisse au 11<sup>ème</sup> rang d'un classement dominé par Angèle, le rappeur Nekfeu et... Johnny Hallyday.

**Judi 20 janvier 2022 au CHAPITO du CASINO 2000 de Mondorf-les-Bains - Tarif : 39 € - Ouverture des portes 19h30 et concert à 20h30 - [www.casino2000.lu](http://www.casino2000.lu)**

# NOUVEAU



# DUPIXENT® (dupilumab)

## EGALEMENT DISPONIBLE EN STYLO PRÉREMPLI !



- » Auto-injecteur à pression unique
- » Processus clair en deux étapes
- » Retour audible et visuel
- » Aiguille cachée
- » Compact et pratique à transporter
- » Disponible pour une utilisation chez les patients âgés de 12 ans et plus

**i** *Toujours disponible sous forme de seringues préremplies*



### DUPIXENT, le PREMIER et le SEUL anticorps monoclonal 100% humain qui inhibe les voies de signalisation de l'IL-4 et de l'IL-13, deux des cytokines clés et centrales de l'inflammation de type 2<sup>1,2</sup>

**ASTHME  
sévère**

**DERMATITE ATOPIQUE  
modérée à sévère**

**POLYPOSE NASO-SINUSIENNE  
sévère**

Traitement de fond additionnel de l'asthme sévère associé à une inflammation de type 2 à partir de 12 ans

Traitement des patients souffrants de dermatite atopique modérée à sévère à partir de 6 ans

Traitement des patients adultes souffrant de polypose nasosinusienne sévère

**Indications\***

\* Pour les indications complètes, veuillez consulter la notice.

1. DUPIXENT summary of product characteristics, last version. 2. Gandhi NA et al. Nature Rev Drug Disc 2016; 15: 35-50.

SANOFI GENZYME

REGENERON

Sanofi et Regeneron collaborent dans le programme de développement et la commercialisation de Dupixent®

DUPIXENT SERINGUES PRÉREMPLIES 300 mg BT 2	1283,19 €
DUPIXENT STYLOS PREREMPLIS 300 mg BT 2	1283,19 €

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Dupixent 300 mg, solution injectable en seringue préremplie Dupixent 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Dupilumab 300 mg, solution injectable en seringue préremplie. Chaque seringue préremplie à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml). Dupilumab 300 mg, solution injectable en stylo prérempli. Chaque stylo prérempli à usage unique contient 300 mg de dupilumab dans 2 ml de solution (150 mg/ml). Dupilumab est un anticorps monoclonal entièrement humain dirigé contre le récepteur alpha de l'interleukine (IL)-4, inhibant de ce fait les voies de signalisation de l'IL-4/IL-13. Il est produit dans des cellules ovarioépithéliales de hamster chinois (CHO) par la technologie de l'ADN recombinant. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** 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** **Dermatite 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. **Asthme** 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 monoxyde d'azote expiré (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 MODE D'ADMINISTRATION** Le traitement doit être initié par un professionnel de santé expérimenté dans le diagnostic et le traitement des pathologies pour lesquelles le dupilumab est indiqué (voir rubrique 4.1). **Posologie Dermatite atopique Adultes** Le schéma posologique recommandé du dupilumab pour les patients adultes est une dose initiale de 600 mg (deux injections de 300 mg), suivie de 300 mg administrés toutes les deux semaines par injection sous-cutanée. **Adolescents (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) au jour 1, puis 300 mg au jour 15	300 mg toutes les 4 semaines (1x/4 semaines) *, à partir de 4 semaines après la dose du jour J15
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 corticothérapie locale. Il est possible d'utiliser des inhibiteurs topiques de la calcineurine, mais ils doivent être réservés aux zones sensibles, telles que le visage, le cou, et les zones intertrigineuses ou les parties génitales. L'interruption du traitement devra être envisagée chez les patients qui ne présentent aucune réponse après 16 semaines de traitement contre la dermatite atopique. Certains patients présentant initialement une réponse partielle peuvent bénéficier d'une amélioration en poursuivant le traitement après 16 semaines. Si le traitement par le dupilumab a dû être interrompu, il est possible de réintroduire le traitement avec à nouveau des chances de succès. **Asthme** La dose recommandée de dupilumab chez l'adulte et l'adolescent (âgé de 12 ans et plus) est : pour l'asthme sévère traité par des corticostéroïdes oraux ou pour l'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, pour les 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 chez le patient. **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 sensible, 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 devra être assurée avant l'utilisation, 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** **Résumé du profil de sécurité** Les effets indésirables les plus fréquents, rapportés au cours des essais cliniques contrôlés du dupilumab conduits dans la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne étaient : réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur et gonflement), conjonctivite, arthralgie, herpès buccal et hyperéosinophilie. De rares cas de maladie sérique, réaction de type maladie sérique, réaction anaphylactique et kératite ulcéreuse ont été rapportés (voir rubrique 4.4). Dans des études en monothérapie conduites dans la dermatite atopique chez l'adulte, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements 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'événements 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. Dans les études DRI12544 et QUEST conduites dans l'asthme, le pourcentage de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements 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. Dans les études SINUS-24 et SINUS-52 conduites dans la polypose naso-sinusienne, la proportion de patients ayant interrompu le traitement en raison d'événements indésirables était de 2,0 % dans le groupe dupilumab 300 mg 1x/2 semaines et de 4,6 % dans le groupe placebo. **Tableau des effets indésirables** Le dupilumab a été étudié dans 12 essais randomisés, contrôlés contre placebo, incluant des patients présentant une dermatite atopique, des patients asthmatiques, et des patients présentant une polypose naso-sinusienne. Les études pivots contrôlées incluaient 4 206 patients recevant du dupilumab et 2 326 patients recevant le placebo pendant la phase contrôlée. Le Tableau 3 présente la liste des effets indésirables observés pendant les études cliniques portant sur la dermatite atopique, l'asthme et la polypose naso-sinusienne et/ou le suivi depuis la commercialisation, par classe de systèmes d'organes et fréquence, en utilisant les catégories suivantes : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Tableau 3 : Liste des effets indésirables

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquence	Effet indésirable
<i>Infections et infestations</i>	Fréquent	Conjonctivite* Herpès buccal*
<i>Affections hématologiques et du système lymphatique</i>	Fréquent	Hyperéosinophilie
<i>Affections du système immunitaire</i>	Rare Peu fréquent	Maladie sérique Réaction de type maladie sérique Réaction anaphylactique Angioedème
<i>Affections oculaires</i>	Fréquent Peu fréquent	Conjonctivite allergique* Prurit oculaire** Blépharite** Kératite* Kératite ulcéreuse*
<i>Affections musculo-squelettiques et systémiques</i>	Fréquent	Arthralgie
<i>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</i>	Fréquent	Réactions au site d'injection (incluant érythème, œdème, prurit, douleur, et gonflement)

\*Les affections oculaires et l'herpès buccal ont été rapportés de façon prédominante au cours des études conduites dans la dermatite atopique. <sup>†</sup>Dans les études conduites dans la dermatite atopique, la survenue de prurit oculaire et de la blépharite était fréquente et la survenue de kératite ulcéreuse était peu fréquente. <sup>‡</sup>Description de certains effets indésirables dans les indications dermatite atopique, asthme et PNS. <sup>§</sup>Hypersensibilité Des cas de réaction anaphylactique, d'angioedème et de maladie sérique ou de réaction de type maladie sérique ont été rapportés après l'administration du dupilumab (voir rubrique 4.4). <sup>¶</sup>Evénements 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 par rapport au placebo dans les études conduites dans la dermatite atopique. La conjonctivite ou la kératite étaient guéries ou en cours de guérison pendant la période de traitement chez la plupart des patients. Dans l'étude à long terme OLE (AD-1225) conduite dans la dermatite atopique (AD-1225) à 3 ans, les taux de survenue respectifs de conjonctivite et de kératite sont restés similaires à ceux observés dans le bras dupilumab des études contrôlées versus placebo conduites dans la dermatite atopique. 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 chez l'adulte. Dans l'étude de 52 semaines portant sur l'association dupilumab + CST dans le traitement de la dermatite atopique chez l'adulte, 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. Ces taux sont restés stables à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). **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 au cours de l'étude de tolérance d'extension en ouvert dans l'asthme (TRAVERSE). Le taux sanguin moyen d'éosinophiles a diminué jusqu'à être inférieur à sa valeur à l'inclusion à la semaine 20 et a été maintenu jusqu'à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). Une hyperéosinophilie apparue sous traitement (≥ 5 000 cellules/µl) a été rapportée chez < 2 % des patients traités par dupilumab et < 0,5 % des patients traités par placebo (voir rubrique 4.4). **Infections** Dans les études cliniques de 16 semaines portant sur le traitement en monothérapie de la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 1,0 % des patients recevant le placebo et chez 0,5 % des patients traités par dupilumab. Dans l'étude CHRONOS de 52 semaines conduite dans la dermatite atopique chez l'adulte, des infections graves ont été rapportées chez 0,6 % des patients traités par le placebo et chez 0,2 % des patients traités par dupilumab. Le taux d'infections graves est resté stable à 3 ans dans l'étude à long terme OLE (AD-1225). 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 l'asthme. L'analyse des données de sécurité sur 24 semaines, a mis en évidence des infections graves rapportées chez 1,0% des patients traités par dupilumab et 1,1% des patients recevant le placebo. Dans l'étude QUEST de 52 semaines, des infections graves ont été rapportées chez 1,3% des patients traités par dupilumab et chez 1,4% des patients recevant le placebo. 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. Des réponses similaires aux ADA ont été observées chez les patients adultes présentant une dermatite atopique traités par dupilumab jusqu'à 3 ans dans l'étude de long terme OLE (AD-1225). 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. Moins de 1 % des patients qui ont reçu 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 sérique et un patient présentant une réaction de type maladie sérique (< 0,1 %) qui ont présenté des taux élevés d'ADA ont été observés (voir rubrique 4.4). **Population pédiatrique** Dermatite atopique **Adolescents âgés de 12 à 17 ans** La tolérance du dupilumab a été évaluée dans une étude réalisée chez 250 patients âgés de 12 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1526). Le profil de tolérance du dupilumab chez ces patients suivis jusqu'à la semaine 16 était similaire au profil de tolérance observé dans les études réalisées chez des adultes présentant une dermatite atopique. **Asthme** Un total de 107 adolescents âgés de 12 à 17 ans présentant un asthme ont été inclus dans l'étude QUEST de 52 semaines. Le profil de tolérance observé était similaire à celui observé chez les adultes. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée chez 69 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 jusqu'à 96 semaines. Le profil de tolérance du dupilumab dans TRAVERSE correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Tolérance à long terme** Dermatite atopique Le profil de tolérance du dupilumab + CST (CHRONOS) chez les patients adultes présentant une dermatite atopique suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16. La tolérance à long terme du dupilumab a été évaluée dans une étude d'extension en ouvert chez des patients âgés de 6 à 17 ans présentant une dermatite atopique modérée à sévère (AD-1434). Le profil de tolérance du dupilumab chez les patients suivis jusqu'à la semaine 52 était similaire au profil de tolérance observé à la semaine 16 dans les études AD-1526 et AD-1652. Le profil de tolérance à long terme du dupilumab observé chez les enfants et les adolescents correspondait à celui observé chez les adultes présentant une dermatite atopique. Dans l'étude d'extension de phase 3 en ouvert et multicentrique (OLE) (AD-1225), la tolérance à long terme de doses répétées de dupilumab a été évaluée chez 2 677 adultes présentant une dermatite atopique modérée à sévère recevant une posologie de 300 mg une fois par semaine (99,7 %), dont 347 ont été suivis dans cette étude pendant au moins 148 semaines. Le profil de tolérance à long terme observé dans cette étude jusqu'à 3 ans correspondait généralement au profil de tolérance à long terme observé dans les études contrôlées du dupilumab. **Asthme** Le profil de tolérance du dupilumab dans l'étude de tolérance à long terme sur 96 semaines (TRAVERSE) correspondait à celui observé dans les études pivots conduites dans l'asthme avec des durées de traitement allant jusqu'à 52 semaines. **Polypose naso-sinusienne** Le profil de tolérance du dupilumab chez les adultes présentant une polypose naso-sinusienne suivis jusqu'à 52 semaines de traitement correspondait au profil de tolérance observé à 24 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 Madou – Site internet : www.afmps.be – E-mail : adversedrugreactions@agg-afmps.be **Luxembourg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy – crpv@chru-nancy.fr – Tél. : (+33) 383 656085/87 **Aut** 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/1/17/1229/017 - 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** 06/2021 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



## La prévention cardio-vasculaire primaire et secondaire

*Le Docteur Martine Zenner est un personnage très intéressant. En complément à sa formation de base de cardiologue, elle a étudié la médecine du sport et de rééducation cardio-vasculaire, la tabacologie, la micronutrition et dernièrement, elle s'est intéressée plus particulièrement aux neurosciences et leur implication dans les déterminants motivationnels d'un changement des habitudes de vie. De ce fait, elle a un background qui lui permet d'appréhender ses patients de façon globale, selon leurs besoins.*

*Sandrine Stauner-Facques - Photos: Michel Brumat*

Le Docteur Zenner est une femme passionnée par son métier et notamment par la prévention. Elle est convaincue qu'en amenant les patients vers un mode de vie sain, de nombreuses pathologies peuvent être évitées ou stabilisées avec une qualité de vie améliorée. C'est en sa qualité de médecin que nous avons fait cette interview. Mais il est intéressant de savoir que c'est une grande sportive. Passionnée de judo, elle a également pratiqué de nombreux autres sports tout au long de sa vie mais s'est mise activement au triathlon depuis 5-6 ans.

Nous avons fait son interview et ensuite celle de Marc Plata, sophrologue et thérapeute respiratoire à qui elle confie certains de ses patients.

**Les confrères connaissent en général les principaux facteurs de risque cardio-vasculaires et leur impact pathologique. Mais certains ne sont-ils pas méconnus?**

**Dr Martine Zenner:** Tous les cardiologues et médecins en général connaissent les facteurs de risques cardio-vasculaires, mais ils n'intègrent

pas forcément la prévention dans leur discours à leurs patients. Ce qui est peut-être moins connu, c'est l'implication physiopathologique précise et l'impact sur l'expression épigénétique de certaines habitudes peu favorables. Pour ma part, je considère qu'il est primordial d'en discuter et de fournir les explications aux patients.

Prenons par exemple le tabagisme: les gens qui fument ne sont pas suffisamment incités à arrêter. Il en est de même pour l'hypercholestérolémie: souvent la prise en charge se limite à la prescription d'une statine, mais il me semble qu'il faudrait d'abord évoquer l'alimentation et l'utilité de pratiquer une activité physique suffisante, afin d'obtenir une amélioration du bilan lipidique.

Personnellement, je fais systématiquement un bilan alimentaire pour un patient qui a un peu de cholestérol et je l'interroge sur son mode de vie. Souvent on constate alors des éléments

pouvant être optimisés et si le patient adhère à cette stratégie, on arrive régulièrement à esquiver la prescription de traitement. D'ailleurs de nombreux patients ne sont pas très demandeurs pour avoir beaucoup de médicaments.

### **Pouvez-vous rappeler, pour clarifier les idées, la définition de la prévention primaire versus la prévention secondaire.**

- **La prévention primaire** concerne des patients indemnes de pathologie cardiaque, notamment coronarienne, cliniquement décelable. Elle permet d'optimiser tous les facteurs de risque afin d'éviter l'évolution vers un accident cardiaque type infarctus ou angor et, sur le plan vasculaire, d'éviter l'installation d'une artérite ou anévrisme aortique par exemple, pour le côté artériel ou de complications thrombo-emboliques, sur le versant veineux.

Par les bilans préventifs, biologiques ou par imagerie, on peut dépister des lésions athéroscléreuses infra-cliniques, des anomalies métaboliques, une hypertension et les traiter avant que le patient soit symptomatique. Certains patients ont du mal à accepter une prise en charge alors qu'ils n'ont pas encore de symptômes. Il faut donc les motiver. D'autres sont trop inquiets, anxieux et craignent l'AVC ou l'infarctus: il faut plutôt les rassurer. Certains sous-estiment la gravité et pour d'autres, c'est le contraire. Il faut donc gérer l'approche personnelle au cas par cas. Mon objectif est de conserver mes patients en bonne santé et asymptomatiques le plus longtemps possible et s'ils n'ont pas besoin de médicaments, c'est encore mieux.

- **La prévention secondaire** concerne des patients ayant déjà eu un accident cardio-vasculaire. Quand les gens ont fait un infarctus, qu'ils ont un stent voire des pontages, nous devons faire en sorte que la maladie coronarienne évolue le moins vite possible. Ces

personnes peuvent rester très longtemps stables si on corrige très bien les facteurs de risques. La prévention secondaire consiste à éviter la récurrence d'accidents cardio-vasculaires, réduire la morbidité et la mortalité cardio-vasculaire, dépister toutes les localisations de la maladie athéroscléreuse, donc de limiter les complications secondaires par aggravation d'un état qui a déjà décompensé au moins une fois.

### **Vous classez vos patients en diverses catégories. Lesquelles ?**

- Les patients «jardiniers» de leur santé: ils sont très à l'écoute de leur corps, intéressés par leur santé et bien-être, ils se documentent, écoutent les conseils et les appliquent. Ce sont de bons patients, des gens avec lesquels on peut vraiment travailler pour obtenir quelque chose car ils sont motivés.
- Les patients qui considèrent leur santé comme un objet, pour lequel ils ne sont pas trop concernés. Ils vont chez le médecin un peu avec l'attitude de quelqu'un qui amène sa voiture chez le garagiste. Ils veulent que le médecin leur prescrive un traitement, médicamenteux ou invasif, et qu'il règle ainsi leur problème sans qu'eux ne soient impliqués.
- Les patients un peu artistes, bons vivants qui veulent surtout continuer à bien vivre même s'ils vivent moins longtemps. Ils ne veulent pas prendre trop de médicaments et pas faire trop attention. Ils ont un peu de cholestérol mais cela leur convient ainsi. Ils savent qu'ils risquent de faire un infarctus plus tôt mais pensent que cela n'est pas grave. Ces patients sont difficiles à emmener vers une prise en charge car ils n'ont pas envie d'être acteurs de leur santé.

La prise en charge préventive s'intègre ainsi parfaitement dans l'arsenal thérapeutique du cardiologue, tout autant que les approches médicamenteuses ou invasives, avec les

coronarographies complétées éventuellement de stenting, l'implantation de stimulateurs cardiaques ou encore les traitements valvulaires percutanés (TAVI par exemple).

### **Quelles sont les stratégies individuelles et collectives pour limiter les risques cardio-vasculaires ?**

#### **• Stratégies individuelles:**

Il faut éviter l'intoxication tabagique et donc ne pas fumer et arrêter si on est fumeur, quel que soit l'âge. Il est recommandé d'avoir une alimentation saine, pas trop salée, riche en apports vitaminiques et oligoéléments, donc légumes, fruits, herbes fraîches entre autres, ainsi qu'en graisses de bonne qualité (en privilégiant les apports en acides gras Oméga 3), éviter l'excès d'alcool, les graisses saturées et trans, entre autres. Pour l'alcool, le vin rouge est intéressant, à dose non excessive, car il contient aussi des polyphénols. Il faut bien sûr aussi avoir une activité physique régulière, qui ne doit pas forcément être du sport. Ainsi on peut éviter bien des cas de diabète et de dyslipémie, et d'hypertension artérielle, mais aussi certaines manifestations de type palpitations et douleurs diverses.

#### **• Stratégies collectives:**

- Au niveau collectif, il y aurait énormément de choses à faire: par exemple interdire la cigarette dans tous les espaces publics, notamment ceux où se trouvent des enfants (écoles et alentours des écoles), y compris sur les terrasses des restaurants, autour des hôpitaux afin de limiter l'exposition des non-fumeurs, des malades et des enfants.
- Pour lutter contre la sédentarité, il faudrait aménager l'espace public de circulation afin d'y créer, en plus des voies pour véhicules automobiles et pour piétons (trottoir), une voie distincte, sécurisée, dédiée au déplacement des vélos notamment mais aussi d'autres moyens de transport alternatifs type trottinette, se-

gway, one-wheel etc, et ceci dans les villes et environs proches (10 km), au moins sur certains axes principaux. On pourrait libérer la place pour cette voie supplémentaire en enlevant les bacs de fleurs, arbres et voitures garées, etc sur les axes choisis. Ainsi plus de gens oseraient utiliser leur vélo pour leurs déplacements. Il faut dire qu'actuellement, se déplacer en vélo est très risqué. Nous pourrions nous inspirer des Pays-Bas, la Suède, l'Espagne entre autres...

- Pour favoriser une alimentation plus saine et la pratique d'activités physiques, on pourrait diffuser des informations incitant les gens à faire les bons choix, par exemple sur l'intérêt de tel ou tel aliment, les vitamines, des recettes, des idées de sorties, etc.
- Par ailleurs, on devrait inclure aux cours scolaires une formation à un mode de vie sain. On pourrait aussi organiser des soirées d'information pour les parents, qui ne donnent pas toujours une alimentation équilibrée à leurs enfants, souvent par ignorance.
- Il serait éventuellement aussi envisageable de soumettre partiellement la prise en charge des maladies telle que par exemple le diabète, l'obésité et leurs complications à une réelle implication du patient ou de donner des bonus à ceux qui font du sport régulièrement.

### **Quels sont les bénéfices attendus du traitement de l'HTA en prévention primaire et secondaire ?**

L'hypertension est un facteur de risque qui agit à long terme. En prévention primaire, il s'agit d'éviter l'AVC, l'infarctus du myocarde, l'insuffisance cardiaque, le développement d'un anévrisme aortique, entre autres. Par

exemple des hypertendus non traités ont un risque d'infarctus cérébral de 8 fois supérieur à la moyenne globale. Les moyens pour obtenir un équilibre tensionnel correct incluent évidemment une alimentation équilibrée, qui permet notamment d'éviter un stress oxydatif excessif et d'avoir des membranes cellulaires de bonne qualité, la pratique régulière d'une activité physique de type endurance, la bonne gestion du stress et si nécessaire les traitements antihypertenseurs. Il convient d'éviter les éléments hypertensifs tels que la prise d'anti-inflammatoires, l'alcool ou le sel en excès, la réglisse et faire son possible pour ne pas être en surpoids.

Dans le cas de la prévention secondaire, un accident est déjà survenu. Il faut contrôler tous les facteurs de risques y compris l'hypertension afin de stabiliser au maximum la situation clinique et éviter d'autres événements de décompensation cardiaque, coronarienne ou neurologique.

### **Quelles seraient à votre avis les mesures qui pourraient être prises par les autorités de santé à Luxembourg ?**

Les autorités de santé devraient diffuser quotidiennement des messages via la radio, la télévision, affichage dans l'espace public ou site internet, sur les bienfaits du sport, les méfaits de la malbouffe, les méfaits du tabac. Ces messages positifs, incitatifs, auront un meilleur impact sur la santé de la population que la peur de la maladie.

Également dans les écoles, il faudrait parler aux enfants de l'enjeu d'une bonne hygiène de vie et des moyens possibles, et cela pourrait se faire sur un mode ludique, par ateliers pra-



tiques de cuisine par exemple. Si on explique aux enfants les mécanismes; pourquoi certains comportements sont mieux que d'autres, ils seront peut-être incités à ne pas toucher à la cigarette, à faire plus de sport, à mieux manger.

Deuxième point, je trouve vraiment dommage que d'une façon globale le gouvernement luxembourgeois refuse la prise en charge des approches thérapeutiques préventives. Je pense par exemple à la diététique incluant la micronutrition. Il est vrai que certaines consultations diététiques sont remboursées depuis peu, mais cela est beaucoup trop limitatif. Pour pouvoir bénéficier d'une prise en charge, les gens doivent déjà avoir une pathologie avérée, alors qu'il serait bien plus utile de favoriser, par des conseils professionnels de diététiciens ou nutritionnistes, des changements permettant d'éviter ces maladies et de contrôler un petit surpoids plutôt que d'intervenir seulement en cas d'obésité. Pour ce qui concerne la micronutrition, il existe un certain nombre de bilans spécifiques et aussi des traitements adaptés, qui ne figurent pas sur la liste des actes remboursables, mais qui sont onéreux et bénéfiques pour améliorer l'état de santé des gens, plus d'ailleurs que certaines autres molécules qui sont remboursables.

«Je trouve vraiment dommage que d'une façon globale le gouvernement luxembourgeois refuse la prise en charge des approches thérapeutiques préventives.»



Je pense aussi à la prise en charge psychologique: le stress chronique et l'anxiété sont des facteurs favorisant l'HTA, mais aussi d'autres manifestations psychosomatiques cardiovasculaires comme des palpitations, douleurs thoraciques atypiques voire coronariennes authentiques, malaises, etc. Il me semble qu'en prenant en charge, par la sécurité sociale, des consultations psychologiques permettant d'apprendre à gérer le stress quotidien par des techniques appropriées, on pourrait améliorer la qualité de vie globale des gens, limiter leurs besoins en consultations notamment cardiologiques, examens complémentaires, médicaments et en plus il y aurait beaucoup moins d'arrêts de travail à financer. Le gouvernement pourrait aussi inciter les différents employeurs à proposer à leurs employés des conditions de travail évitant une surcharge de stress, par un management respectueux. Tout le monde serait gagnant avec ce système.

### **Comment avez-vous fait la connaissance de Marc Plata, fondateur du Centre Thérapeutique Respire ?**

En fait, je suis toujours à la recherche d'approches complémentaires notamment pour la prise en charge du stress et j'ai trouvé Marc Plata en surfant sur

Internet. J'ai trouvé son concept de prise en charge intéressant et je l'ai contacté. Depuis je lui envoie des patients qu'il prend en charge ensuite.

### **Quels types de patients envoyez-vous à Marc Plata ?**

Je lui envoie avant tout des personnes un peu stressées et/ou qui se disent essouffées, alors qu'il n'existe pas de vraie pathologie cardiaque, mais qui ont une mauvaise capacité à l'effort avant tout parce qu'ils n'arrivent pas à respirer correctement et qu'ils sont déconditionnés par un mode de vie trop sédentaire. Souvent, lorsque je leur fais une épreuve d'effort spirométrique, j'observe qu'ils hyperventilent superficiellement et ne savent pas inspirer et expirer profondément. Ainsi ils ne ventilent que l'espace mort, ce qui est peu favorable à un échange gazeux qui se passe au niveau alvéolaire et en conséquence ils sont vite dyspnéiques pour de faibles efforts, et ceci les décourage vite favorisant encore la sédentarité.

Je lui envoie également des gens qui ont fumé, des gens souffrant de pathologies pulmonaires obstructives (p.ex. BPCO) ou restrictives (p.ex. obèses), car en optimisant la technique respiratoire et par le renforcement des muscles respiratoires que

propose Marc Plata, ces gens ont la possibilité de faire plus d'efforts avec plus d'aisance et ainsi ils se sentent mieux et perdent du poids. Apprendre à bien respirer est essentiel !

Je collabore également avec Anthony Bender qui fait de la rééducation cardio-respiratoire, axée selon les patients plus sur le versant kiné respiratoire soit sur une remise à l'effort. Ses prestations sont remboursées par la Sécurité Sociale. Les propositions thérapeutiques de Monsieur Plata et Monsieur Bender sont complémentaires. Marc Plata va s'axer sur l'apprentissage de la respiration consciente pour que la personne apprenne à respirer et pratique au quotidien jusqu'à intégrer cela à sa vie afin d'avoir une oxygénation constante. La bonne maîtrise de la respiration contribue à améliorer la capacité à l'effort des gens et leur bien-être. ■

### **Place des mesures hygiéno-diététiques**

Il est recommandé de proposer des mesures hygiéno-diététiques à tous les patients. Elles contribuent à la réduction des facteurs de risque cardio-vasculaires et font partie intégrante de la prise en charge.

Elles comprennent:

- Pratique d'une activité physique régulière et adaptée à chacun : au minimum 3 heures par semaine par séance d'au moins 30 min, principalement en endurance.
- Alimentation saine privilégiant la consommation de fruits et légumes et graisses de bonne qualité.
- Éviter toute intoxication tabagique active ou passive.
- Réduction de son stress au quotidien.
- Réduction du poids en cas de surcharge pondérale.
- Éviter l'excès de consommation alcoolique.





## Vous avez dit «thérapeute respiratoire»?

*Marc Plata est sophrologue et thérapeute respiratoire à Strassen. Il a créé son Centre Thérapeutique Respire en octobre 2020. Il a été formé en physiologie de la respiration, en analyse des explorations fonctionnelles respiratoires (spirométrie et pléthysmographie), ainsi qu'en réadaptation pulmonaire et réhabilitation respiratoire. En collaboration étroite avec les professionnels de santé (cardiologues, pneumologues, neurologues, kinésithérapeutes...) et dans le cadre d'affection de longue durée (BPCO, obésité, maladie de Parkinson, problèmes cardiovasculaires...), il accompagne les personnes qui font appel à lui dans la gestion de leur maladie, le maintien et le renforcement de leurs acquis à long terme.*

### Son rôle de thérapeute respiratoire

Son objectif porte sur l'éducation thérapeutique, l'accompagnement de la personne dans un apprentissage pour une amélioration de la qualité de vie. Selon Marc, c'est ce qui manque actuellement au niveau médical par manque de temps. Le rôle de Marc est de faire acquérir à ses patients des outils afin de les mener vers l'autonomie. Pour apprendre à respirer correctement et mettre en place une respiration consciente, 4 séances au moins sont nécessaires. Le but est d'acquérir un nouveau rythme respiratoire, un

rythme plus lent qu'à l'accoutumée, améliorant ainsi l'oxygénation cellulaire. En fait, pour bien respirer, il faut moins respirer mais plus profondément.

Les séances sont organisées via un cheminement, un accompagnement:

- **Séance 1:** Découvrir ce qu'est la respiration ventrale «diaphragmatique», consciente et pas «sociale», favorisant ainsi une respiration plus ample et profonde qui agit sur l'oxygénation du corps.
- **Séance 2:** Travail sur l'amplitude respiratoire.
- **Séances 3 et 4:** Travail sur l'intégration d'une respiration complète.

Tout au long du suivi, un travail de cohérence cardiaque est effectué à domicile. Marc préconise de faire ce travail, durant un mois, matin, midi et soir pendant 5 minutes avec un saturomètre connecté qui va mesurer la progression du travail. Ces séances vont permettre d'acquérir un nouveau rythme respiratoire pour mieux vivre son quotidien au niveau physique, mental et émotionnel. Son but est de maintenir, de stabiliser les patients du Docteur Zenner dans un bon état de santé. L'étape d'après est évidemment d'améliorer cet état de santé avec d'autres outils si cela est nécessaire.

### Marc Plata, en tant que thérapeute respiratoire, quel est votre rôle ?

**Marc Plata:** Les personnes qui viennent me voir le font par rapport à une problématique détectée justement chez le Docteur Zenner.

Mon approche, dans un premier temps, est d'analyser la problématique détectée par le Dr Zenner sous un angle psycho-corporel.

Cela va permettre un accompagnement plutôt tourné vers une gestion de l'hypertension par la respiration et des exercices de cohérence cardiaque ou alors par un travail de gestion du stress, de relâchement interne par la sophrologie.

Le Docteur Zenner fait un check-up complet de son patient et de mon côté, je vais également faire un bilan global sur le sommeil, l'activité physique, la famille, le travail, etc... Cette anamnèse me permet d'obtenir une vision globale de la personne, d'une manière holistique, pour découvrir ce qui a pu se passer dans sa vie et découvrir ses habitudes et son mode de vie.

En effet, des facteurs déclenchants de vie: un décès, un changement de travail, un burn-out, une séparation, un milieu professionnel compliqué ou autres... peuvent entraîner un stress interne, qui peut par la suite avoir des répercussions au niveau physiologique et métabolique (qui peut entraîner de l'hypertension ou d'autres pathologies physiologiques).

A l'issu de ce premier échange et en accord avec les besoins et attentes de la personne, on axe soit sur approche respiratoire, de la cohérence cardiaque ou alors de la sophrologie ou même les trois dans une mise en place progressive.

### Quels sont les types de patients que les médecins avec qui vous collaborez vous envoient ?

Je reçois de plus en plus d'hommes qui sont, comme le disait le Docteur Zenner, des apprentis jardiniers (73% d'hommes sur la 1<sup>ère</sup> semaine de septembre). J'ai aimé cette image qui leur correspond bien. C'est-à-dire qu'ils ont envie de mettre en place des stratégies mais ils n'ont pas forcément les connaissances et les compétences pour pouvoir les mettre en place. Et donc ils viennent pour trouver de nouvelles compétences, de nouveaux outils pour pouvoir gérer eux-mêmes leur vie et leur quotidien.

### Quels sont les différents outils que vous utilisez ?

\*Si c'est un rééquilibrage au niveau du système nerveux, je peux utiliser la **cohérence cardiaque** pour travailler sur cette respiration qui va permettre de rééquilibrer le système nerveux, de réaligner aussi la respiration avec le rythme cardiaque. Parfois l'on constate que le coeur est en avance sur la respiration et cela indique généralement un état de type anxieux. On peut aussi voir l'inverse, la respiration qui est en avance sur le coeur et là, cela indique une fatigue passagère ou des problèmes de sommeil.

Je pratique la cohérence cardiaque à l'aide d'un saturomètre connecté à une application. Pour les personnes vraiment désireuses de progresser, le saturomètre aide car nous avons des résultats à chaque séance. C'est encourageant aussi car chaque semaine, je vois si les exercices ont été faits ou pas. Et nous voyons la progression.

\*Je fais également un travail de développement des capacités respiratoires avec un appareil d'entraînement respiratoire nommé POWERBreathe® qui permet d'accroître les capacités respiratoires. Il a été conçu pour réduire l'essoufflement, améliorer la forme physique et optimiser les performances sportives. Le PowerBreathe® utilise la technique d'entraînement contre la résistance afin de renforcer les muscles respiratoires, diminuer l'essoufflement. En provoquant une résistance à l'inspiration, il fonctionne comme une «haltère pour le diaphragme».

Il est utile pour tout le monde, que l'on soit en forme ou non, du sportif lambda au sportif aguerri. Développé par des médecins du sport, il permet l'obtention de résultats scientifiquement prouvés après quelques semaines d'utilisation, 2 fois/jour à raison de 30 respirations par session.

- POWERBreathe® blanc est prévu pour la santé: permet aux personnes qui ont des affections de longue durée de remuscler leur muscle respiratoire, notamment le diaphragme.
- Le vert, bleu ou rose pour les sédentaires et les sportifs.
- Le noir pour les sportifs de haut niveau afin d'améliorer leurs performances, leur force musculaire ainsi que leur endurance.

\*J'intègre également **la sophrologie** dans mes séances.

Prendre conscience de sa respiration passe par une prise de conscience de son corps. Cela peut énormément aider grâce au lâcher-prise et au fait de prendre conscience de son corps.

La respiration diaphragmatique est la technique la plus efficace pour réduire les tensions physiques et mentales. Elle permet en plus d'augmenter le volume pulmonaire, de diminuer la fréquence respiratoire. Le tout en générant des sensations positives de sérénité.

En sophrologie, on pratique des «relaxations dynamiques»: par le mouve-

ment, on va amener un relâchement et surtout une prise de conscience du corps. C'est la respiration IRTER, acronyme pour mémoriser Inspiration – Rétention – Tension – Expiration – Relâchement qui permet en quelques secondes de couper avec le stress.

### Comment aidez-vous les personnes qui ont des affections de longue durée ?

J'accompagne effectivement des personnes qui ont des affections respiratoires de longue durée, que ce soit des BPCO, des problèmes cardio-vasculaires, qui ont des problèmes d'obésité, du diabète, etc.

Par le biais de la respiration, on va amener la personne à reprendre conscience d'elle-même, de ses capacités, tout en lui faisant conserver une bonne oxygénation cellulaire. Ce qui est primordial dans le cadre de ces pathologies, notamment pour éviter la sédentarité.

Bien respirer permet de travailler sur le relâchement du corps, la régulation du système nerveux, l'oxygénation cellulaire et la digestion. La respiration a énormément d'impacts au niveau métabolique et physiologique.

Une des premières choses à savoir, pour changer ses croyances, c'est que pour bien s'oxygéner, il faut EXPIRER profondément et non pas inspirer.

Respirer correctement et consciemment paraît simple mais il faut apprendre ou réapprendre à le faire correctement. C'est pourquoi je travaille sur la respiration consciente puisque le but est d'intégrer cette respiration au niveau des sensations et des perceptions qu'on peut avoir de son corps (du mouvement du ventre, de l'air frais qui entre au niveau des narines, de la relation entre le nez et la bouche dans la respiration). Cela permet d'avoir à disposition n'importe où, n'importe quand, cet outil de vie.

Au travers de la respiration consciente, on découvre ainsi notre corps et notre espace respiratoire, plus particulièrement notre amplitude respiratoire. Il est bon d'avoir conscience de respirer pour respirer correctement. ■

«La base de tout traitement c'est l'alimentation, le sport, l'hygiène de vie.»

# ENFIN LIBRE



N°139 OCTOBRE 2021  
**Semper**  
 LUXEMBOURG



**Directeur général**  
 Dr Eric Mertens  
 drmertens@dsb.lu

**Secrétaire de rédaction**  
 Françoise Moitroux  
 fmoitroux@dsb.lu

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

**Chargée de communication**  
 Sandrine Stauner-Facques  
 sstauner@dsb.lu

**Photographes Semper**  
 Michel Brumat, Dominique Gaul

**Ont collaboré à ce numéro**  
 Dr C. Biéva, Dr A.M. Bilas,  
 C. Buldgen, Dr A. Chioti, Dr H. Kugener,  
 R. Mertens

**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



# A

## AMOPHAR

Amophar est un **laboratoire belge** spécialisé dans la commercialisation et la distribution de **produits de santé** aux pharmacies et parapharmacies. En plus de notre propre portefeuille de génériques de marque, de médicaments OTC et de gammes de soins personnels, nous travaillons également avec d'autres fabricants pour apporter des **produits uniques** et **à haute valeur ajoutée** sur les marchés du Benelux.

### Amophar, votre partenaire pour :



CURCU-PHAR® **ULTRA**

**GASTROLYTE®** DOLIDERM PARIS



CURCU-PHAR® **Forte** **HELIOCARE**

**IRALTONE**

**MEDIK**

**HemoClin**



**pharma souples**



**Votre déléguée Amophar**  
au Grand Duché  
de Luxembourg

**Virginie BORGUET**  
+32 486 89 10 25  
Virginie.borguet@  
amophar.be



AMOPHAR bv  
Molenberglei 36  
B-2627 Schelle - Belgium  
[www.amophar.be](http://www.amophar.be)

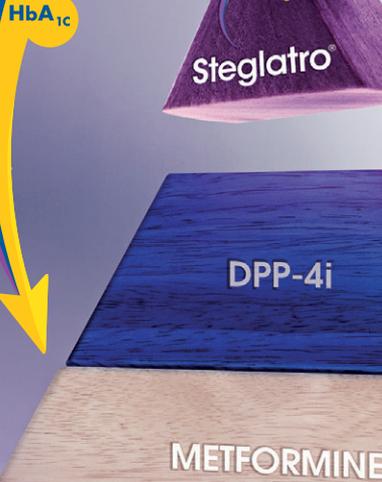


Prix public	
5 mg x 28 tabs	44.82 €
5 mg x 98 tabs	138.10 €
15 mg x 28 tabs	44.82 €
15 mg x 98 tabs	138.10 €

# DIABÈTE DE TYPE 2

## UN NOUVEAU SGLT2i DISPONIBLE AU LUXEMBOURG

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



Veuillez consulter la notice scientifique avant de prescrire.

Le médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 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'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Pyroglutamique), excipients à effet notoire. Chaque comprimé contient 28 mg de lactose (sous forme de lactose monohydraté). Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés Chaque comprimé contient 15 mg d'ertugliflozine (sous forme d'ertugliflozine-acide Pyroglutamique), excipients à effet notoire. 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 9,0 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'ertugliflozine une fois par jour. Chez les patients tolérant la dose de 5 mg d'ertugliflozine une fois par jour, celle-ci peut être augmentée à 15 mg une fois par jour si le contrôle glycémique est insuffisant. Lorsque l'ertugliflozine 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'ertugliflozine (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 une ClCr < 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 la ClCr 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'ertugliflozine n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée. L'ertugliflozine 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'ertugliflozine 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 2 à 75 ans est limitée. **Population pédiatrique** La tolérance et l'efficacité de l'ertugliflozine chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Steglatro doit être pris par voie orale une fois par jour le matin, au cours ou en dehors des repas. En cas de difficultés de déglutition, le comprimé peut être coupé ou écrasé car il s'agit d'une forme galénique à libération immédiate. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 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'ertugliflozine 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'ertugliflozine sur une durée moyenne d'approximativement 25 semaines. Les patients ont reçu l'ertugliflozine 5 mg (N = 519) 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 reportés 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), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **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). **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : fréquent : hypoglycémie<sup>3</sup>; rare : acidocétose diabétique. **Affections vasculaires** : fréquent : déplétion volumique<sup>4</sup>. **Affections du rein et des voies urinaires** : fréquent : augmentation des mictions<sup>5</sup>; peu fréquent : dysurie, augmentation de la créatinémie; diminution du taux de filtration glomérulaire<sup>6</sup>. **Affections des organes de reproduction et du sein** : fréquent : purrit vulvovaginal. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fréquent : soif<sup>7</sup>; Investigations : fréquent : lipides sériques modifiés<sup>8</sup>, hémoglobine augmentée<sup>9</sup>, urée sanguine augmentée<sup>10</sup>. \* Voir les sous-rubriques ci-après pour plus d'informations. <sup>1</sup> Incluant : pollakiurie, impériosité miccionnelle, polyurie, volume urinaire augmenté et myurie. <sup>2</sup> Incluant : soif et polydipsie. <sup>3</sup> Les variations moyennes en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour l'ertugliflozine 5 mg et 15 mg versus placebo étaient respectivement : LDL-C 5,3% et 8,4% versus 3,2% ; cholestérol total 2,3% 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'ertugliflozine 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 ertugliflozine 5 mg et 15 mg (4,7% et 4,1%, respectivement) par rapport au groupe placebo (0,6%). \*\* La proportion de sujets présentant une augmentation d'urée sanguine > 50% et une valeur > LSN (limite supérieure à la normale) était numériquement plus élevée dans le groupe ertugliflozine 5 mg et plus élevée dans le groupe 15 mg (7,3% et 9,8%, respectivement) par rapport au groupe placebo (5,1%). **Description de certains effets indésirables** **Déplétion volumique** L'ertugliflozine 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 ertugliflozine 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 ertugliflozine 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'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 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'ertugliflozine 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'ertugliflozine était utilisée en monothérapie, l'incidence des événements hypoglycémiques dans les groupes recevant l'ertugliflozine 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 ertugliflozine 5 mg, de 7,8% dans le groupe ertugliflozine 15 mg et de 4,3% dans le groupe placebo. Lorsque l'ertugliflozine était rajoutée à la metformine et comparé à un sulfamide hypoglycémiant, l'incidence des hypoglycémies était plus élevée avec le sulfamide hypoglycémiant (27%) qu'avec l'ertugliflozine (5,6% et 8,2% pour l'ertugliflozine 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'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 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 3 409 patients (0,1%) traités par l'ertugliflozine 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 créatinémie et les diminutions du DFGe moyen observées en début de traitement chez les patients recevant l'ertugliflozine 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'ertugliflozine, en particulier ceux avec une 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 ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 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%, 12% et 3,0% des patients traités par l'ertugliflozine 5 mg, ertugliflozine 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 ertugliflozine et placebo (voir rubrique 4.4). Dans le même ensemble, les mycoses génitales de 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'ertugliflozine 5 mg, l'ertugliflozine 15 mg et le placebo. Les mycoses génitales de l'homme étaient plus fréquentes chez les individus non cirrhotiques. Chez l'homme, le traitement a été arrêté en raison d'une mycose génitale chez 0,2% et 0% des hommes traités par l'ertugliflozine 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 Vigilance, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou. Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@afmg-afmps.be, au Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy - Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB) - CHRU de Nancy - Hôpitaux de Braibois, Rue du Morvan 54, 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ems.etat.lu. Lien pour le formulaire http://www.sante.public.lu/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/division-pharmacie-medicaments/index.html. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Merck Sharp & Dohme B.V. Waarderweg 39 2021 BN Haarlem Pays-Bas **8. NUMERO(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/1/18/1267/013, Steglatro 15 mg, comprimés pelliculés EU/1/18/1267/007, EU/1/18/1267/008, EU/1/18/1267/009, EU/1/18/1267/010, EU/1/18/1267/011, EU/1/18/1267/012, EU/1/18/1267/014. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation : 21 mars 2018. **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 10/2019. Des 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 Sàrl  
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