

Les perturbateurs endocriniens

Corentine Vanlier (1), Marie Baeck (1), Anne-Simone Parent (2), Christine Lafforgue (3), Caroline Peeters (1), Anne Herman (1)

Endocrine disruptors

We herein report on the "PEAU'se dermatologique" meeting focused on endocrine disruptors, which was held on October 22, 2018 and organised by the Department of dermatology of the Cliniques universitaires Saint-Luc.

Doctor AS. Parent first described the interactions taking place between endocrine disruptors and child development.

Next, Doctor CH. Laforge presented the legislation on endocrine disruptors and talked about absorption mechanisms.

Finally, the experts provided us with advice on how to limit exposure to and, thus, avoid the undesirable effects of these products.

KEY WORDS

Cosmetic products, endocrine disruptors, endocrinology, dermatology

Nous rapportons le contenu de la réunion PEAU'se dermatologique du 22 octobre 2018, organisée par le service de dermatologie des Cliniques universitaires Saint-Luc et consacrée aux perturbateurs endocriniens.

Le docteur AS. Parent nous illustre tout d'abord les multiples interactions mises en évidence entre les perturbateurs endocriniens et le développement de l'enfant.

Le Docteur Ch. Lafforgue nous parle, quant à elle, de la sécurité des produits cosmétiques vis à vis des perturbateurs endocriniens qu'ils contiennent et de leur absorption.

Que savons-nous à ce propos ?

- Les perturbateurs endocriniens sont un sujet d'actualité. Nous vivons dans une société industrielle qui utilise une grande quantité de matière plastique et de conservateurs. En modifiant notre comportement et nos achats nous pouvons avoir un impact sur notre exposition à ces perturbateurs endocriniens.

Que nous apporte cet article ?

- Cet article nous montre les effets de ces perturbateurs endocriniens sur notre santé et sur l'environnement. Nous apprenons quelles sont les lois actuellement appliquées à leur égard et les vices qui en découlent. Finalement, il nous informe sur les filtres solaires et les plastiques à éviter dans notre vie de tous les jours.

What is already known about the topic?

- Endocrine disruptors have become a hot topic. In our industrial societies, we use a large amount of plastic and preservatives. By changing our behaviors and purchasing habits, we can definitely reduce our exposure to endocrine disruptors.

What does this article bring up for us?

- This article reports the effects of endocrine disruptors on both health and the environment. It informs us about the current legislation pertaining to them, highlighting its flaws. Finally, the article specifies which sunscreens and plastics should be avoided in our everyday life.

PERTURBATEURS ENDOCRINIENS ET DÉVELOPPEMENT DE L'ENFANT

AS. Parent

QU'EST-CE QU'UN PERTURBATEUR ENDOCRINIEN ?

Un perturbateur endocrinien (PE) est une substance exogène ou un mélange qui altère une ou des fonctions du système endocrinien et qui, par conséquence, cause des effets négatifs dans un organisme intact, sur sa descendance ou des (sous) populations.

Leurs actions portent à la fois sur les humains mais également sur la faune.

QUI CELA TOUCHE-T-IL ?

Les fœtus et les nouveaux nés sont les plus sensibles à ces substances.

Les PE sont capables de modifier la méthylation des gènes, la synthèse, le transport, l'action ou le métabolisme d'une hormone. Ceux-ci peuvent alors agir en tant qu'agoniste oestrogénique, antagoniste androgénique, antagoniste thyroïdien ou agoniste PPAR- γ . Le développement ou la fonction de reproduction sont alors dérégulés. Leurs effets peuvent se manifester longtemps après exposition.

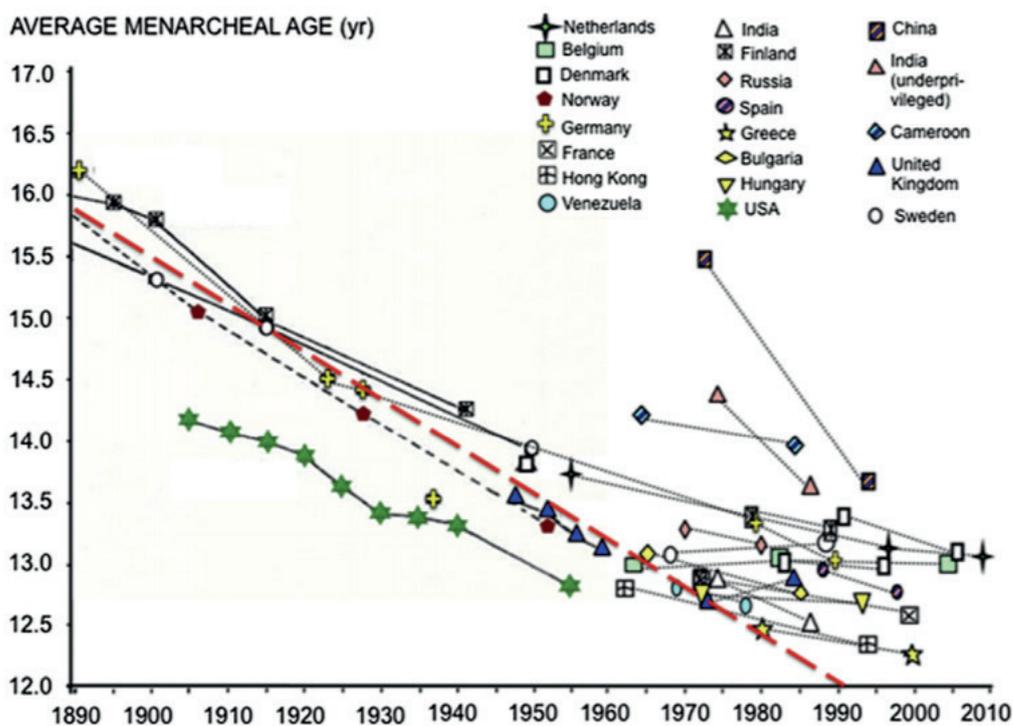
D'OÙ PROVIENNENT CES SUBSTANCES ?

On trouve des PE un peu partout dans notre environnement. Ils proviennent principalement de l'industrie (incinération, isolation, surfactants, agents de nettoyage), de l'agriculture (pesticides organo-chlorés, insecticides, herbicides, fongicides et phyto oestrogènes) ainsi que des produits à usage domestique (plastifiants, résines, plastiques, retardateurs de flammes, cosmétiques, contraceptifs).

QUELLE EST LA NATURE CHIMIQUE DES PE ?

Dans l'industrie, nous retrouvons principalement les dioxines et les biphényles polychlorés (PCBs). Les alkylphénols et le tributylétain sont utilisés dans les surfactants et produits de nettoyage. Alors que dans l'agriculture, les agents incriminés sont le méthoxychlor, dieldrine, lindane, chlordécone. Les phtalates et le bisphénol A sont utilisés dans les produits plastiques et les parabènes dans les cosmétiques.

ORIGINE	FONCTION	SUBSTANCES (exemples)
INDUSTRIE 	Incinération, isolation	Dioxines, biphényles polychlorés (PCBs)
	Surfactants, ag. nettoy.	Alkylphénols, tributylétain
AGRICULTURE 	Pesticides organo-chlorés, insecticides	DDT, méthoxychlor, dieldrine, lindane, chlordécone
	Herbicides, Fongicides	Atrazine, vinclozoline
	Phytoestrogènes (natur.)	Génisteine, coumestrol
USAGE DOMESTIQUE 	Plastifiants	Phtalates
	Résines, plastiques	Bisphénol A (BPA)
	Retardateurs de flamme	Biphényles polybromés (PBBs)
	Cosmétiques	Parabènes
	Contraceptifs	Oestrogènes synthétiques, DES



Parent AS et al, *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2015

QUELS SONT LES EFFETS DES PE SUR LA SANTÉ ET L'ÉCONOMIE ?

Actuellement, il existe une augmentation de la production mondiale de ces substances chimiques. Nous sommes donc chacun exposés à un grand nombre de perturbateurs endocriniens. Certaines études ont démontré qu'ils diminuent le quotient intellectuel, induisent des déficits attentionnels, de l'autisme et de l'hyperactivité. L'exposition aux PE augmente également le risque d'obésité et de diabète de type 2.

Chez les femmes, les PE peuvent être un facteur de risque de cancer du sein, de fibromes utérins, d'endométriose ou encore de troubles de la puberté.

Chez les hommes, ils pourraient être une des causes de malformations génitales, de troubles de la puberté, d'infertilité, de cancer testiculaire ou prostatique.

Toutes ces pathologies ont donc un coût pour la société. Une étude a estimé celui-ci pour l'Union européenne à 157 milliards d'euros chaque année. Ceci ne serait que le sommet de l'iceberg. En effet, de nombreuses données sont actuellement manquantes sur l'impact de ces PE sur certaines pathologies telles que l'ostéoporose et la maladie de Parkinson. De même, tous les PE n'ont pas encore été étudiés.

QUELLES SONT LES PREUVES ACTUELLES DES EFFETS DES PE SUR NOTRE SANTÉ ?

Le Dr. AS. Parent a ensuite présenté quelques études sur les effets des PE sur la santé.

L'âge de la ménarche avance considérablement. Une étude de 2015¹, publiée dans le «*Frontiers in Neuroendocrinology*», comparant les données de nombreux pays met en évidence une tendance globale à l'avancement de la ménarche et ce dans l'ensemble des pays étudiés.

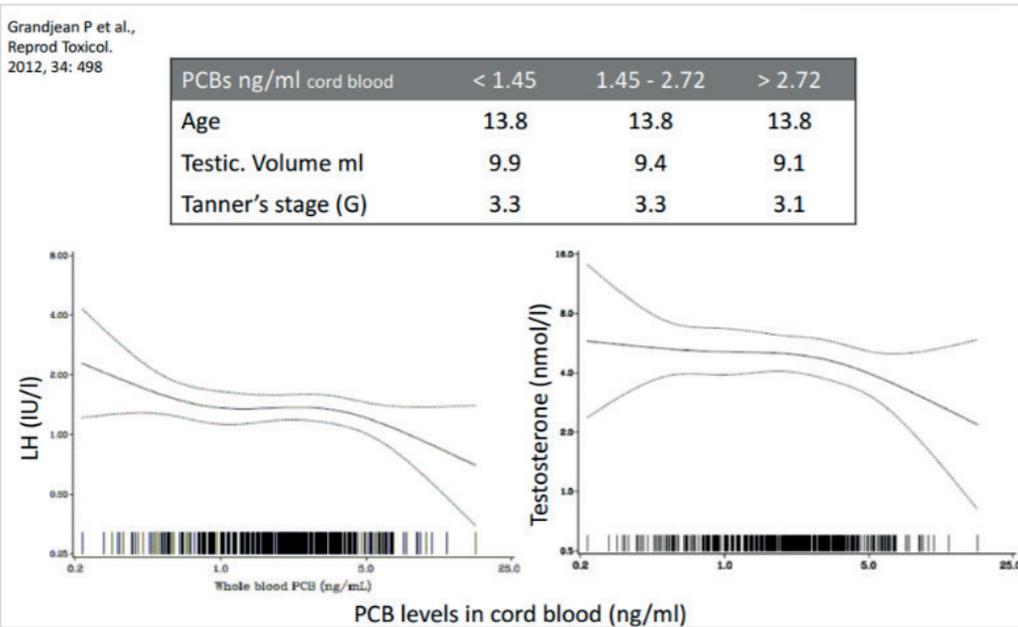
Biro FM *et al.* illustrent dans une étude de 2013 que l'âge du développement mammaire avance d'une manière similaire. Le Dr. AS. Parent a elle-même mis en évidence que l'exposition prénatale à des PE est le facteur qui augmente la probabilité d'atteindre le stade de tanner B2 à un âge plus précoce.

Une étude de 2012², publiée dans le «*Reproductive Toxicology*», montre une corrélation entre les taux de PCB's retrouvés dans le sang de cordon et les taux d'hormone lutéinisante (LH) et testostérone chez les garçons. En effet, plus la concentration de PCB's dans le sang de cordon est grande, plus le volume testiculaire de l'enfant diminue et diminuent les taux sanguins de LH et testostérone.

De façon plus inquiétante encore, E. Dutton et R. Lynn démontrent que le quotient intellectuel moyen des adolescents vivant dans des pays industrialisés diminue depuis ces trois dernières décennies.

1 Developmental variations in environmental influences including endocrine disruptors on pubertal timing and neuroendocrine control: Revision of human observations and mechanistic insight from rodents, Parent A.S., Franssen D., Fudvoye J., Gerard A., Bourguignon J.P., *Frontiers in Neuroendocrinology*, 2015.

2 Reproductive hormone profile and pubertal development in 14-year-old boys prenatally exposed to polychlorinated biphenyls, Grandjean P. *et al*, *Reproductive Toxicology*, Vol 34, Issue 4, December 2012, Pg 498-503.

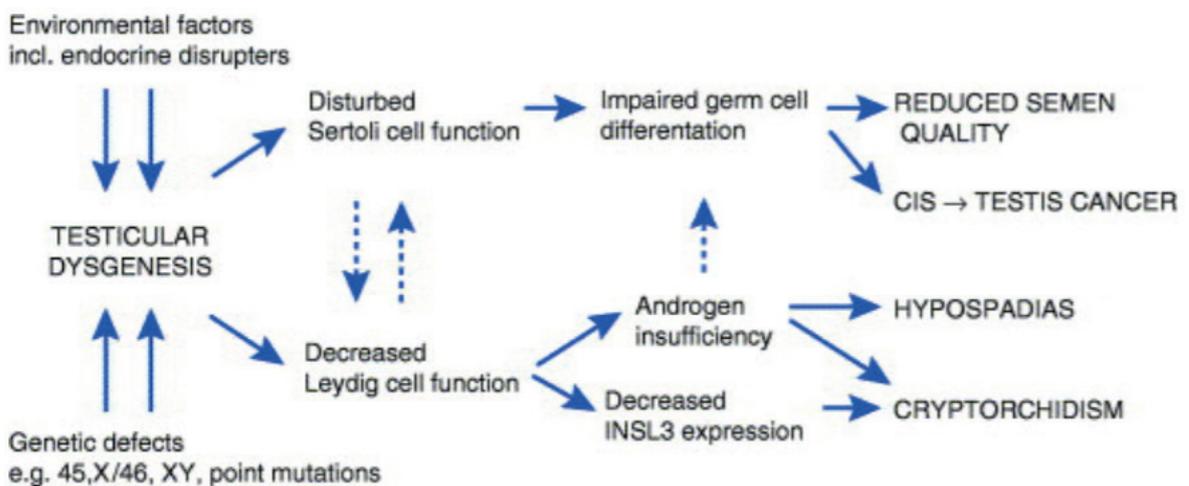


Une étude suédoise avait également prouvé en 2002 qu'il s'agit surtout de l'environnement des deux premières décennies de vie qui conditionne le risque de développer un cancer testiculaire dans la vie d'un individu. Être né en Suède influence l'incidence de cancer testiculaire indépendamment de la nationalité et des facteurs génétiques. Alors que s'installer en Suède après ses 20 ans est trop tard pour influencer l'incidence de cancer testiculaire chez un individu.

Cette théorie fut appuyée par la suite par Bay K *et al.* qui mettaient en évidence l'existence d'un syndrome de dysgénésie testiculaire. Celui-ci expliquait les tendances géographiques et temporelles des incidences du cancer

testiculaire, d'hypospade et de cryptorchidie. Le syndrome de dysgénésie testiculaire résulterait à la fois de facteurs génétiques et environnementaux engendrant un faible développement testiculaire. Chez les rats, il a été prouvé que l'exposition intra utérine à des PE engendre un syndrome de dysgénésie testiculaire-like. Cependant, ce lien est plus difficile à prouver chez les humains. La manifestation la plus fréquente de ce syndrome est une diminution de la qualité du sperme. Les patients avec un faible développement testiculaire sont plus à risque de développer un cancer testiculaire, celui-ci étant la manifestation la plus sévère de ce syndrome.

Testicular dysgenesis syndrome



QUELLES MESURES ADOPTER AFIN DE LIMITER NOTRE EXPOSITION AUX PE ?

De manière générale

- Éviter les bouteilles en plastiques, les canettes et les boîtes de conserve.
- Ne pas mettre les « tupperwares » au micro-ondes.
- Manger des produits frais, préférer les produits issus de l'agriculture biologique.
- Éviter les plastiques avec le sigle «7».
- Éviter les parabènes dans les produits cosmétiques.

De plus, quelques conseils peuvent être donnés aux femmes enceintes qui souhaitent limiter leur exposition aux PE

- Éviter l'utilisation d'insecticides ou de désodorisants dans la maison ou la voiture ainsi que de cosmétiques en grande quantité.

- Préférer les aliments et boissons dans des récipients en verres plutôt qu'en plastique.
- Ne pas réchauffer les aliments aux micro-ondes dans des récipients en plastiques.
- Limiter la consommation de viande ou de poissons prédateurs et se préoccuper des conditions d'élevage et de conditionnement.
- Laver les nouveaux vêtements avant de les porter.
- Postposer une éventuelle remise à neuf du mobilier ou des murs de son habitat.

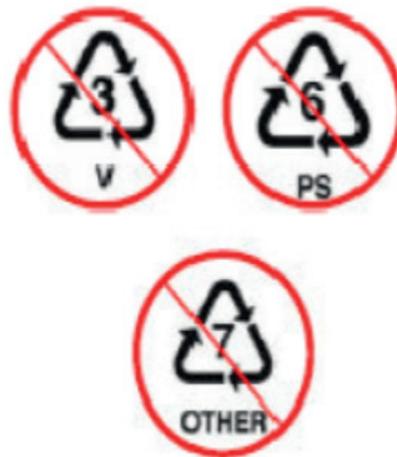
Finalement, le Dr. AS. Parent attire notre attention sur les plastiques qu'il est préférable d'éviter d'acheter. Ce sont les emballages qui portent les chiffres 3, 6 et 7 qui sont les plus néfastes pour notre santé. Il est dès lors conseillé se tourner vers les produits portant les logos contenant les chiffres 1, 2, 4 ou 5.



Safer Plastics Plásticos Más Seguros



Plastics to Avoid Plásticos Que Deben Evitar



Ch. Lafforgue

La loi européenne définit un produit cosmétique comme toute substance ou tout mélange destiné à être mis en contact avec les parties superficielles du corps humain (épiderme, système pileux et capillaire, ongles, lèvres et organes génitaux externes) ou avec les dents et les muqueuses buccales en vue exclusivement ou principalement des les nettoyer, de les parfumer, d'en modifier l'aspect, de les protéger, de les maintenir en bon état ou de corriger les odeurs corporelles.

Bien que la loi précise où le produit cosmétique est appliqué (il est appliqué SUR), cela n'implique pas que son action soit limitée à la surface. En effet, tout produit appliqué sur la peau peut pénétrer DANS la peau. Il s'agit donc d'une fausse idée reçue de croire qu'un produit cosmétique ne peut agir qu'à la surface de la peau et que s'il pénètre celle-ci, c'est un médicament.

Ce même règlement précise qu'un produit cosmétique, mis à disposition sur le marché, est sûr pour la santé humaine lorsqu'il est utilisé dans des conditions d'utilisation normales ou raisonnablement prévisibles compte tenu de sa présentation, son étiquetage, des instructions concernant son utilisation et son élimination ainsi que des informations émanant de la personne responsable.

Actuellement, nous savons que des perturbateurs endocriniens peuvent être retrouvés dans les produits cosmétiques. Or, les PE peuvent avoir des effets à vie voire même engendrer des conséquences pour les générations suivantes. Leurs effets sur notre système endocrinien sont difficilement prouvés car ils peuvent varier d'une molécule à l'autre et pour une même molécule, d'une espèce à l'autre. Bien que, comme l'illustre le Dr. AS. Parent, de nombreuses études suggèrent les effets négatifs de ces PE, nous manquons d'un modèle pour étudier l'effet exact de ces

molécules chez l'homme. La plupart des études sont menées chez l'animal et correspondent à une exposition orale aux PE. Il est difficile de savoir si ces molécules incluses dans les produits cosmétiques vont pénétrer dans l'épiderme et être résorbées.

Afin de juger de l'effet perturbateur endocrinien d'une molécule, des tests sont proposés par l'organisation de coopération et de développement économique (OCDE). Il existe 5 niveaux d'investigation pour la détection des substances chimiques perturbatrices endocriniennes. Ceux utilisés actuellement ont été introduits depuis 2002 par l'EDTA (*endocrine disruptor testing and assessment task force*).

Au vu de ces données, un cadre réglementaire européen stricte (REACH, ECHA) a vu le jour afin de minimiser les risques des PE. Le REACH constitue un règlement au sujet de l'enregistrement, l'évaluation, l'autorisation et les restrictions des substances chimiques. La responsabilité de l'évaluation des risques est partagée entre les agences et les industriels. L'industrie doit fournir les données et une évaluation des risques des produits chimiques utilisés. Les pouvoirs publics ont ensuite la charge d'analyser et de vérifier ces informations.

En ce qui concerne les cosmétiques, la plupart des tests sont réalisés sur des larves de médaka. Ces tests stipulent que les mécanismes hormonaux des jeunes stades sont identiques à ceux de l'adulte et que ces mécanismes sont conservés au travers de l'évolution des espèces jusqu'à l'homme. Ces tests utilisent la transgénése qui met en évidence par fluorescence l'activité hormonale étudiée (oestrogénique, androgénique, thyroïdienne). L'objectif final est de mettre en évidence les réactions de l'organisme après l'exposition à des molécules suspectées.

- Niveau 1. Données existantes et modèles informatiques utilisés pour trier et classer les substances et les mécanismes par ordre de priorité
- Niveau 2. Essais *in vitro* renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
- Niveau 3. Essais *in vivo* renseignant sur des mécanismes/voies de signalisation
- Niveau 4. Essais *in vivo* renseignant sur les effets néfastes au niveau de l'organisme entier
- Niveau 5. Essais *in vivo* renseignant sur les effets indésirables des perturbateurs endocriniens sur le cycle de vie des organismes.

LES FILTRES SOLAIRES

Étant donné l'augmentation du nombre de cancers cutanés, les écrans solaires à hauts indices de protection sont vivement recommandés. Cependant, une grande quantité de ceux-ci est relâchée dans l'environnement aquatique à la fois par les nageurs enduits de photoprotecteurs que par les eaux usées des villes côtières.

Pour les coraux, la **benzophénone-3 (BP-3, oxybenzone)** est génotoxique car il entraîne des lésions de l'ADN. Il a également un effet perturbateur endocrinien sur ces espèces. Ce filtre solaire est un danger pour la conservation des récifs coralliens et menace leur adaptation aux changements climatiques.

Les **nanoparticules** tel que le nanodioxyde de titane (TiO₂), inhibe la reproduction d'un invertébré d'eau douce, le *Daphnia Magna*. Il diminuerait également la production d'œufs du poisson zèbre ainsi que la production de cocons des vers de terre. L'oxyde de zinc (ZnO), quant à lui provoque un blanchissement de corail complet et potentiellement irréversible. Les écrans minéraux contenant des nanoparticules sont donc plus nocifs que ceux sans nanoparticules.

Les **tinosorb S et M** ne semblent pas avoir d'effets endocriniens mais, étant récents, des études complémentaires sont nécessaires afin de confirmer leur innocuité. Il en est de même pour l'**avobenzone**.

Les filtres solaires suivants n'ont pas d'effet perturbateur endocrinien démontré à ce jour : **amoxilate, uvinul®A plus, octyl triazone, polysilicone-15 et methyl anthranilate**.

Il est donc recommandé de changer notre mode de consommation des filtres solaires pour la survie de l'environnement marin.

LES SILICONES

Les silicones sont utilisés dans les produits cosmétiques pour leurs propriétés lubrifiantes et adoucissantes. Ils sont facilement étalés sur la peau. Ils sont facilement identifiables de par leurs noms qui se terminent en « one », « conol » ou « siloxane ».

On retrouve notamment l'**octaméthylcyclotérasiloxane (D4)** et le **décapentylcyclosiloxane (D5)** dans certains produits cosmétiques, mais ils sont utilisés en quantité limitée dans les produits rincés du fait de leur risque environnemental. Ils sont peu, voir non biodégradables et seraient difficilement assimilables par les organismes qui les ingèrent. À partir du 31 janvier 2020, selon le règlement européen 2018/35 du 10/01/2018, les concentrations de D4 et D5 seront limitées à 0,1% dans les produits rincés. Une alternative est de remplacer ces silicones par des glycols ayant des caractéristiques similaires ainsi que des prix comparables.

LES POLYÉTHYLENES GLYCOLS (PEG)

Ils sont largement utilisés entre autre dans les produits cosmétiques pour leurs propriétés de solvants, d'humectants, d'agents tensioactifs et de solubilisants.

Ces molécules sont accusées d'être cancérogènes, d'être responsables d'allergies de contact et plus globalement d'être nuisibles pour la santé. De plus, leur production est très polluante et ils contaminent durablement l'environnement. On les reconnaît sur les emballages grâce à leur acronyme PEG ou par le suffixe « -eth » ou le préfixe « oxynol- ». Une étude a prouvé qu'ils ne pénètrent pas la peau saine mais qu'ils peuvent pénétrer une peau endommagée. L'application de produits cosmétiques contenant des PEG serait donc sans danger sur une peau saine mais est à éviter sur une peau lésée.

L'ALUMINIUM

Les sels d'aluminium sont employés en tant qu'antitranspirants. Il existe une controverse sur l'exposition à l'aluminium et le risque de développer des pathologies neurologiques en particulier la maladie d'Alzheimer. L'aluminium est également incriminé dans le développement du cancer du sein. Des particules d'aluminium ont été retrouvées à la fois dans des tissus mammaires sains et dans des tumeurs malignes. À ce jour, aucun lien de causalité n'est établi entre l'aluminium et le cancer du sein étant donné que les sources d'aluminium environnementales sont multiples.

La pierre d'alun est perçue comme une alternative or celle-ci contient de l'aluminium. Que cela soit de la pierre d'alun naturelle, extraite de roches ou de la pierre d'alun de synthèse, l'aluminium qu'elles contiennent a pour but de former un composé insoluble à la surface de la peau. Celui-ci ayant les propriétés astringentes et anti-odeurs recherchées.

LES PHTALATES

Les phtalates sont utilisés en tant que plastifiants de polychlorure de vinyl (PVC) afin de les rendre plus souples. Ils peuvent également avoir un rôle de fixateur tel que dans des colles, des vernis à ongles ou des laques. Les phtalates sont libérés en continu à partir des matières plastiques ce qui entraîne une contamination de l'air intérieur, de la poussière de maison ou de la nourriture.

Chez l'animal, il a été mis en évidence qu'une exposition à de fortes concentrations de phtalates pouvait faire baisser la fertilité, induire une atrophie testiculaire et réduire le poids des fœtus. Ils ont également un effet perturbateur endocrinien. Des anomalies du développement sexuel ont été observées chez le jeune rat mâle exposé in utero. Chez l'homme, les études restent contradictoires à ce sujet.

Des corrélations significatives entre les taux urinaires de certains phtalates recueillis chez des femmes et la quantité de produits cosmétiques utilisés sont mises en évidence. Mais aucune donnée toxicologique actuelle n'indique que le niveau d'exposition aux phtalates dans les produits cosmétiques représente un risque pour la santé.

Dans les produits cosmétiques, les phtalates proviennent principalement de l'interaction contenant-contenu à la fois lors du stockage des matières premières mais aussi lors du conditionnement du produit fini.

L'ETHYLENE-DIAMINE-TETRAACETATE (EDTA)

L'EDTA est une substance permettant d'améliorer la stabilité et l'aspect des produits cosmétiques. Il est connu pour être responsable d'eczéma de contact. Chez les rats, lorsqu'il est administré à fortes doses chez des mères, il entraîne des malformations chez le fœtus voir même une mort in utero. Peu de données sont disponibles concernant ses effets cancérigènes ou sur la reproduction chez l'homme.

À ce jour, aucune réglementation n'existe concernant sa concentration dans les cosmétiques.

LE TRICLOSAN

Le triclosan est un conservateur retrouvé dans les produits cosmétiques pour son effet antibactérien et antimicrobien. Il traverse la barrière cutanée et est retrouvé dans les urines. Il aurait des effets perturbateurs endocriniens chez l'animal mais rien n'est prouvé, à ce jour, chez l'homme. Au vu de cette potentielle toxicité, la réglementation européenne limite sa concentration à 0,3% dans les produits cosmétiques.

LES FORMALDÉHYDES ET LIBÉRATEURS DE FORMOL

Il a été prouvé que le formaldéhyde est cancérigène pour l'homme. Sa concentration dans les produits cosmétiques est dès lors réglementée et son utilisation pratiquement abandonnée. La concentration maximale autorisée en formaldéhyde libre est de 0,2%. L'étiquetage avec la mention « contient du formaldéhyde » doit être indiqué si la concentration dépasse 0,05%. Cependant, plusieurs libérateurs de formaldéhyde sont admis dans les cosmétiques.

LES CONSERVATEURS

Actuellement, suite à une contrainte essentiellement médiatique, de nombreux produits voient le jour avec un étiquetage « sans conservateurs ». Ce marketing des « sans » où fleurissent les « sans parabènes », « sans huiles végétales », etc. . . , tente de nous vendre du vide au lieu de nous indiquer ce que contiennent réellement ces produits.

En ce qui concerne les « sans conservateurs », les conservateurs en question sont remplacés par des antiseptiques. À leur sujet, aucune limite de concentration européenne n'a encore vu le jour. De ce fait, les industries les utilisent en remplacement dans la mesure où ils ne sont pas (encore) listés comme substances interdites. Aucune étude n'a étudié jusqu'à présent les effets de ces antiseptiques sur notre flore cutanée et l'acquisition de potentielles résistances.

Des alternatives telles que l'utilisation de substances végétales ou un changement de packaging constitué de monodoses sont envisagées. Cependant, ces solutions ne sont pas dénuées non plus de risques et d'inconvénients.

En conclusion, tout produit cosmétique utilisé entraîne des modifications des caractéristiques biologiques du tégument (teneur en eau, cohésion cornéocyttaire, état de surface, . . .).

Dès lors, les principales recommandations que nous donnent les oratrices sont :

- de limiter les contenants en plastiques un maximum ;
- de diminuer l'utilisation des produits cosmétiques durant la grossesse afin de diminuer l'exposition du fœtus aux PE ;
- de bien choisir son écran solaire et de le renouveler chaque année.

AFFILIATIONS

- (1) Service de dermatologie, Cliniques universitaires St-Luc, Bruxelles
- (2) Dermopharmacologie et cosmétologie, Université Paris sud-Paris Saclay, Paris
- (3) Service d'endocrinologie pédiatrique, Université de Liège, Liège

▼ 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.

Tremfya	PP 6% TVA incl.	BO	BIM
100 mg – 1 seringue préremplie	€ 2.175,66	€ 12,10	€ 8,00

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 (AcMo) entièrement humain, de type immunoglobuline G1 lambda (IgG1λ), 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:** Tremfya est indiqué dans le traitement du psoriasis en plaques modéré à sévère chez l'adulte qui nécessite un traitement systémique.

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 du psoriasis en plaques. **Posologie:** 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. **Personnes âgées (≥ 65 ans):** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Les données chez les sujets âgés de 65 ans et plus sont limitées. **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 rcp. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de Tremfya chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore 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 rcp et la notice d'« 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 rcp). **Effets indésirables:** **Résumé du profil de sécurité:** L'effet indésirable le plus fréquent était l'infection des voies respiratoires supérieures. **Tableau récapitulatif des effets indésirables:** Au total, 1 748 patients ont été traités par Tremfya au cours d'une étude de phase II et de trois études de phase III dans le psoriasis en plaques. Parmi eux, 1 393 sujets atteints de psoriasis ont été exposés à Tremfya pendant au moins 6 mois et 728 sujets ont été exposés pendant au moins 1 an (c'est-à-dire, traités jusqu'à la semaine 48). Les fréquences des effets indésirables spécifiés ont été déterminées d'après une analyse des données poolées de 823 patients atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère ayant reçu Tremfya pendant les périodes contrôlées versus placebo de deux études de phase III. Le tableau 1 fournit une liste des effets indésirables observés dans les études cliniques sur le psoriasis, ainsi que depuis la mise sur le marché du produit. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes MedDRA et par fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1 : Liste des effets indésirables:** Classe de système d'organes: **Fréquence:** Effet indésirable. Infections et infestations: **Très fréquent:** Infections des voies respiratoires supérieures.

Fréquent: Gastro-entérite; Infections à Herpes simplex; Dermatophytoses. Affections du système immunitaire: **Peu fréquent:** Hypersensibilité. Affections du système nerveux: **Fréquent:** Céphalée. Affections gastro-intestinales: **Fréquent:** Diarrhée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané: **Fréquent:** Urticaire; **Peu fréquent:** Rash. Affections musculo-squelettiques et systémiques: **Fréquent:** Arthralgie. Troubles généraux et anomalies au site d'administration: **Fréquent:** Erythème au site d'injection; **Peu fréquent:** Douleur au site d'injection. **Description de certains effets indésirables:** **Gastro-entérite:** Pendant la période contrôlée versus placebo de deux études cliniques de phase III, des gastro-entérites sont survenues plus fréquemment dans le groupe traité par Tremfya (1,1 %) que dans le groupe placebo (0,7 %). Ces gastro-entérites étaient non graves et n'ont pas conduit à l'arrêt du traitement par Tremfya jusqu'à la semaine 48. **Réactions au site d'injection:** Lors de deux études cliniques de phase III, 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. Les érythèmes et douleurs au site d'injection étaient tous 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. **Immunogénicité:** L'immunogénicité de Tremfya a été évaluée à l'aide d'une méthode sensible de dosage immunologique, tolérante au biomédicament. D'après les analyses des études poolées de phase II et de phase III, moins de 6 % des sujets traités par Tremfya ont développé des anticorps anti-médicament sur une durée de traitement allant jusqu'à 52 semaines. Parmi les sujets ayant développé des anticorps anti-médicament, environ 7 % présentaient des anticorps catégorisés comme neutralisants, soit 0,4 % de l'ensemble des sujets traités par Tremfya. 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 suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique:** l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (www.afmps.be) **Luxembourg:** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Janssen-Cilag International NV, Turnhoutseweg 30, B-2340 Beerse, Belgique. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/17/1234/001 1 seringue préremplie; EU/1/17/1234/002 1 stylo prérempli; EU/1/17/1234/003 2 stylos préremplis. **MODE DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 14/02/2019. Toute information complémentaire peut être obtenue sur demande.

LIFE CHANGES

You don't prescribe a treatment, you prescribe a first kiss

NOUVEAU One-Press

UN STYLO PRÉREMPLI SIMPLE D'UTILISATION POUR LES PATIENTS

Tremfya | One-Press

Tremfya® (guselkumab)

Tremfya: traitement pour les patients adultes atteints de psoriasis en plaques modéré à sévère qui sont éligibles à un traitement systémique.

Cette information est destinée aux professionnels de la santé dans le but de leur fournir des informations sur Tremfya. Cette information vous est proposée par Janssen.

1. SmPC Tremfya.

Téléphone : 0800 93 377 • E-mail : janssen@jacbe.jnj.com • Internet : www.janssen.com/belgium

Janssen-Cilag NV

Janssen Immunology

PHARMACEUTICAL COMPANIES OF Johnson & Johnson