

# Semper

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

## LUXEMBOURG

### CONGRÈS

#### Société Belge de Pédiatrie

**MEETING**  
Administration de l'oxytocine  
lors du travail spontané

#### INTERVIEW DU MOIS



**Dr Philippe Lausin**  
Médecin-Dentiste

#### ACTU

Vaccination: l'urgence  
de recadrer le message

#### RECHERCHE

Le premier centre de séquençage  
bientôt au Luxembourg !

#### HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Le Système métrique en médecine

**LIPERTANCE®**

ATORVASTATINE + PERINDOPRIL ARGinine + AMLODIPINE



# TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

85%



74%

L'INSULINE BASALE EFFICACE PLUS DE 42 HEURES<sup>1</sup>

## DIMINUTION CONTRÔLÉE DU TAUX D'HbA<sub>1c</sub>

Tresiba® 1 fois par jour :

- Réduction efficace du taux d'HbA<sub>1c</sub><sup>2,3</sup>
- Réduction significative de 53% des hypoglycémies sévères nocturnes vs insuline glargine<sup>4</sup>
- Sécurité cardiovasculaire confirmée vs insuline glargine<sup>4</sup>
- Si besoin, possibilité d'adapter l'heure d'administration<sup>1</sup>

70%



\* Insuline glargine U100



**Tresiba® 100 unités/ml**, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (FlexTouch®). Solution neutre, incolore et limpide. **Indication** : Traitement du diabète de l'adulte, de l'adolescent et de l'enfant à partir de l'âge de 1 an. **Posologie et mode d'administration** : POSOLOGIE : Ce médicament est une insuline basale pour administration sous-cutanée une fois par jour à n'importe quel moment de la journée, de préférence au même moment chaque jour. La teneur en insuline des analogues de l'insuline, y compris l'insuline dégludec, est exprimée en unités. Une (1) unité d'insuline dégludec correspond à 1 unité internationale d'insuline humaine, à 1 unité d'insuline glargine (100 unités/ml) ou à 1 unité d'insuline détériorée. Chez les patients diabétiques de type 2, ce médicament peut être administré seul ou en association avec des antidiabétiques oraux, des agonistes des récepteurs du GLP-1 ou une insuline en bolus. Chez les patients diabétiques de type 1, Tresiba doit être associé à une insuline d'action courte/rapide afin de couvrir les besoins en insuline lors des repas. La dose de Tresiba doit être ajustée en fonction des besoins individuels du patient. Il est recommandé d'optimiser le contrôle glycémique par l'ajustement de la dose d'insuline en fonction de la glycémie à jeun. Un ajustement de la dose peut être nécessaire si le patient augmente son activité physique, modifie son régime alimentaire habituel ou en cas de maladie concomitante. **Tresiba 100 unités/ml et Tresiba 200 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba est disponible en deux concentrations (dans certains pays). Dans les deux cas, la dose nécessaire est sélectionnée en unités. Cependant, les paliers de dose sont différents pour les deux concentrations de ce médicament. Avec Tresiba 100 unités/ml, il est possible d'administrer une dose de 1 à 80 unités par injection, par paliers de 1 unité. Avec Tresiba 200 unités/ml (non disponible au Luxembourg), il est possible d'administrer une dose de 2 à 160 unités par injection, par paliers de 2 unités. Le volume injecté est alors diminué de moitié comparé au volume injecté avec les insulines basales concentrées à 100 unités/ml. Le compteur de dose affiche le nombre d'unités indépendamment de la concentration et aucune conversion de dose ne doit être effectuée en cas de changement de la concentration administrée à un patient. **Flexibilité de l'heure d'administration de la dose** : Occasionnellement, lorsque l'administration de la dose n'est pas possible au même moment de la journée, Tresiba permet une flexibilité de l'heure d'administration de l'insuline. Un intervalle minimum de 8 heures entre deux injections devra toujours être respecté. Il n'y a pas d'expérience clinique concernant la flexibilité de l'heure d'administration de la dose avec Tresiba chez les enfants et les adolescents. Il est conseillé aux patients qui oublient une injection de la faire dès qu'ils s'en rendent compte, puis de reprendre leur schéma posologique habituel en une fois par jour. **Initiation** : Patients diabétiques de type 2 : La dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Patients diabétiques de type 1 : Tresiba doit être utilisée une fois par jour avec l'insuline administrée au moment du repas et nécessite ensuite des ajustements de dose individuels. **En remplacement d'autres insulines** : Il est recommandé de surveiller attentivement la glycémie lors du changement de traitement et durant les semaines suivantes. Il pourra être nécessaire d'ajuster les doses et les horaires d'administration des insulines d'action courte ou d'action rapide ou des autres traitements antidiabétiques concomitants. Patients diabétiques de type 2 : Chez les patients diabétiques de type 2, et précédemment traités par insuline basale administrée une fois par jour, basale-bolus, prémélangée ou sous insuline qu'ils mélangent eux-mêmes, le passage de l'insuline basale à Tresiba peut se faire dose pour dose sur la base de la dose précédente d'insuline basale quotidienne, suivi par des ajustements de dose individuels. Une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale, suivie par des ajustements de dose individuels, devra être envisagée en cas de passage d'une insuline basale administrée deux fois par jour à Tresiba, de passage de l'insuline glargine (300 unités/ml) à Tresiba. Patients diabétiques de type 1 : Chez les patients diabétiques de type 1, une réduction de la dose de 20% basée sur la dose précédente d'insuline basale quotidienne ou de la composante basale d'un traitement par perfusion sous-cutanée continue d'insuline doit être considérée, suivi par des ajustements de dose individuels en fonction de la réponse glycémique. **Utilisation de Tresiba en association avec des agonistes des récepteurs du GLP-1 chez les patients diabétiques de type 2** : Lors de l'ajout de Tresiba à des agonistes des récepteurs du GLP-1, la dose initiale journalière recommandée est de 10 unités, suivie par des ajustements de dose individuels. Lors de l'ajout d'agonistes des récepteurs du GLP-1 à Tresiba, il est recommandé de diminuer la dose de Tresiba de 20% afin de minimiser le risque d'hypoglycémie. Par la suite, la posologie doit être ajustée individuellement. **POPULATIONS PARTICULIÈRES** : Patients âgés (> 65 ans) : Tresiba peut être utilisé chez les patients âgés. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Troubles rénaux ou hépatiques** : Tresiba peut être utilisé chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques. Il est nécessaire d'intensifier la surveillance glycémique et d'ajuster la dose d'insuline de façon individuelle. **Population pédiatrique** : Il n'y a pas d'expérience clinique concernant l'utilisation de ce médicament chez les enfants âgés de moins de 1 an. Ce médicament peut être utilisé chez les adolescents et les enfants à partir de l'âge de 1 an. Lors du passage de l'insuline basale à Tresiba, une diminution de la dose de l'insuline basale et bolus devra être envisagée de façon individuelle afin de diminuer le risque d'hypoglycémie. **MODE D'ADMINISTRATION** : Voie sous-cutanée uniquement. Tresiba ne doit pas être administré par voie intraveineuse en raison du risque d'hypoglycémie sévère. Ce médicament ne doit pas être administré par voie intramusculaire car l'absorption pourrait en être modifiée. Ce médicament ne doit pas être utilisé dans les pompes à perfusion d'insuline. Tresiba ne doit pas être prélevé de la cartouche du stylo prérempli dans une seringue. Tresiba est administré par voie sous-cutanée par injection dans la cuisse, le haut du bras ou le pari abdominal. Une rotation des sites d'injection au sein d'une même région devra toujours être effectuée de façon à diminuer le risque de développer une lipodystrophie. Les patients doivent être informés qu'ils doivent toujours utiliser une aiguille neuve. La réutilisation des aiguilles de stylo à insuline augmente le risque d'obstruction des aiguilles pouvant conduire à un sous ou à un surdosage. En cas d'obstruction des aiguilles, les patients doivent suivre les instructions décrites dans les instructions d'utilisation accompagnant la notice. **Tresiba 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli** : Tresiba se présente sous forme de stylo prérempli (FlexTouch) conçu pour être utilisé avec les aiguilles NovoFine® ou NovoTwist®. Le stylo prérempli de 100 unités/ml permet d'injecter de 1 à 80 unités par paliers de 1 unité. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. **Effets indésirables** : **Résumé du profil de sécurité** : L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté lors du traitement est l'hypoglycémie. **Liste des effets indésirables** : Les effets indésirables répertoriés ci-dessous sont issus des données des essais cliniques. **Très fréquent** : hypoglycémie (peut survenir lorsque la dose d'insuline est trop importante par rapport aux besoins insuliniques). L'hypoglycémie sévère peut entraîner une perte de connaissance et/ou des convulsions et peut causer une altération transitoire ou définitive des fonctions cérébrales, voire le décès. **Fréquent** : réactions au site d'injection (notamment hématome au site d'injection, douleur, hémorragie, érythème, nodules, gonflement, décoloration, prurit, chaleur et masse au site d'injection). Ces réactions sont habituellement légères et transitoires et disparaissent généralement lors de la poursuite du traitement. **Peu fréquent** : lipodystrophie (notamment lipohypertrophie, lipodystrophie). Une rotation continue des sites d'injection dans une même région diminue le risque de développer ces réactions), œdèmes périphériques. **Rare** : hypersensibilité, urticaire. Des réactions allergiques peuvent survenir avec les préparations d'insuline. Des réactions allergiques de type immédiat, soit à l'insuline elle-même soit aux excipients, peuvent potentiellement menacer le pronostic vital. Une hypersensibilité (se manifestant par un gonflement de la langue et des lèvres, une diarrhée, des nausées, de la fatigue et un prurit) et de l'urticaire ont rarement été rapportées avec Tresiba. **Population pédiatrique** : Tresiba a été administré à des enfants et des adolescents jusqu'à l'âge de 18 ans pour étudier les propriétés pharmacocinétiques. La sécurité et l'efficacité ont été démontrées lors d'un essai à long terme chez des enfants âgés de 1 an jusqu'à moins de 18 ans. La fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables dans la population pédiatrique ne montrent pas de différence avec l'expérience acquise dans la population diabétique générale. **Autres populations particulières** : D'après les résultats des études cliniques, la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables observés chez les patients âgés et chez les patients présentant des troubles rénaux ou hépatiques ne montrent aucune différence avec une plus grande expérience acquise dans la population diabétique générale. **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 la Direction de la Santé [www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html). **Mode de délivrance** : Prescription médicale. **Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM)** : Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Danemark. **Numéro d'AMM** : EU/1/12/807/004 (5 stylos préremplis). **Date de mise à jour du texte** : 10/2017

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® et NovoTwist® sont des marques déposées appartenant à Novo Nordisk A/S, Danemark

1. Tresiba® (summary of product characteristics). 2. Rodbard HW et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1298-1304. 3. Bode BW et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1293-1297. 4. Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:732-733. DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events. BE7B/0170363 - 01 DEC 2017

## Du «pas tout partout» au tout de partout



Le mois dernier, l'Association Pharmaceutique Luxembourgeoise conviait au Grand-Duché le Professeur Philippe Coucke, de l'Université de Liège, pour une présentation sur la digitalisation des soins. Nous pourrions revenir sur la forme un tantinet (et le mot est faible) provocatrice du propos, mais la réflexion sur la télé-médecine mérite d'être développée au Luxembourg.

En effet, on aurait tort de croire que la taille du pays rendrait vaine la mise en oeuvre des outils que le numérique nous offre. L'argument selon lequel la télé-médecine n'aurait de raison d'être que dans les déserts médicaux de France ou de l'Amérique profonde est au contraire un très mauvais calcul.

Nous irons plus loin: la télé-médecine nous paraît être le complément indispensable du «pas tout partout» cher à notre Ministre de la Santé. Pour alléger les déplacements du patient après son retour à domicile, par exemple. Ou encore pour faciliter le suivi des affections chroniques.

Le contrôle du poids d'un insuffisant cardiaque par les moyens de la technologie, est ainsi déjà un premier pas vers la télé-médecine. Et le déploiement large des solutions connectées permettra de plus en plus d'impliquer les services de soins à domicile dans leur mise en oeuvre.

Ce tableau idyllique, où l'on conjugue «pas tout partout», diminution des temps de séjour, télé-médecine et maintien du patient dans son cadre familial, ne pourra toutefois se concrétiser qu'à une seule condition: une réflexion large, de tous les acteurs, sur le prix à payer. Voire sur une refonte du modèle de rémunération à l'acte. Mais c'est là une autre affaire.

*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)

# Dans ce numéro

## 6 ACTU .....

- p. 6 Dr Simone Steil**  
Vaccination: l'urgence de recadrer le message
- p. 8 Franc succès pour la Journée thématique**  
«Virage vers l'ambulatorio» des HRS

## 10 MEETING .....

- p. 10 Actualités dans le cancer du sein métastatique**
- p. 13 Pr Didier Riethmuller**  
Administration de l'oxytocine lors du travail spontané: adoptons les bons réflexes !

## 16 RECHERCHE .....

Le premier centre de séquençage bientôt au Luxembourg !

## 19 CONGRÈS .....

**46<sup>ème</sup> congrès de la SBP, 8-9 mars 2018**

- p. 19** Quel traitement empirique des infections urinaires chez l'enfant ?
- p. 20** Microbiote intestinal du nouveau-né et HMO
- p. 21** L'appendicite: comment bien agir en 2018 ?
- p. 22** Les causes extradigestives des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant

## 24 INTERVIEW DU MOIS .....

**Dr Philippe Lausin**  
Traitement par orthèse des syndromes d'apnée obstructive du sommeil et des ronchopathies

## 28 HISTOIRE .....

Le Système métrique en médecine

## 30 EVASION .....

Quatre lacs, une destination

## 33 CONCOURS .....



*L'infinie patience des oiseaux*, de David Malouf  
*Son dernier souffle*, de Robert Dugoni

## 34 POUR VOS PATIENTS .....

## 36 AGENDA .....

## 38 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL .....

C'est une blague !



Retrouvez sur [www.mediquality.lu](http://www.mediquality.lu)

- notre dernier numéro en ligne;
- les anciens numéros en téléchargement;
- l'agenda des événements médicaux luxembourgeois;
- l'actu socio-professionnelle Semper Luxembourg

## Franc succès pour la Journée thématique «Virage vers l'ambulatoire» des HRS

Le 9 mars dernier, les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) ont organisé, à l'Alvisse Parc Hôtel, sous le patronage du Ministère de la Santé, une journée thématique portant sur le «Virage vers l'ambulatoire».



8

## Le premier centre de séquençage bientôt au Luxembourg



16

Après plus d'un an de négociations, le Laboratoire national de santé (LNS) a signé en janvier 2018 une convention de collaboration avec le Luxembourg Institute of Health (LIH) pour la création de LuxGen, le premier centre national de séquençage.



13-15

## Administration de l'oxytocine lors du travail spontané

Gynécologue obstétricien, le Professeur Didier Riethmuller est Chef de service du pôle Mère-Femme du CHRU de Besançon. Réputé pour sa maîtrise et l'enseignement des techniques d'accouchement, il préconise l'enfantement naturel et sécuritaire.

## Traitement par orthèse des syndromes d'apnée obstructive du sommeil et des ronchopathies



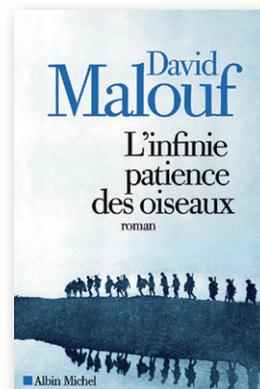
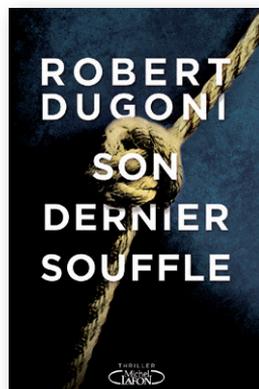
Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil constitue un problème de santé publique et justifie une prise en charge médicale adaptée. Faisons le point avec le Dr Philippe Lausin, médecin-dentiste au White House Business Center à Bertrange.

24-26

AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre des romans, *L'infinie patience des oiseaux*, de David Malouf, et des romans, *Son dernier souffle*, de Robert Dugoni.



33

# Vaccination: l'urgence de recadrer le message

*L'efficacité et l'innocuité des vaccins ont été très largement démontrées: la variole a été éradiquée de la planète, la poliomyélite a disparu d'Europe occidentale, et plusieurs maladies graves, comme le tétanos et la diphtérie, ont quasiment disparu de nos régions. Pourtant, aujourd'hui, le nombre de nourrissons qui ne sont pas vaccinés dans le monde, ou ceux qui ne le sont pas suffisamment, avoisine encore 19,5 millions chaque année.*

La vaccination est largement reconnue comme l'une des interventions sanitaires les plus efficaces et les moins coûteuses. C'est la mesure de santé publique la plus performante en matière de prévention primaire qui a été introduite au 20<sup>e</sup> siècle.

Les vaccins sont les moyens les plus efficaces pour se protéger contre certaines maladies infectieuses graves, potentiellement invalidantes et mortelles.

## De la rougeole à la grippe

Malgré cela, l'Europe fait actuellement face à de larges épidémies de rougeole. Pire, elle exporte la rougeole vers d'autres pays du globe. Le risque de réintroduction du virus de la poliomyélite dans l'Union Européenne demeure significatif, menaçant notre statut de «région libre de polio», et contrariant les efforts de «l'initiative globale d'éradication de la polio» de l'OMS.

La grippe saisonnière prévient environ 37.000 morts chaque année dans l'Union Européenne. Malgré cela, la couverture vaccinale contre la grippe reste largement insuffisante, et nettement en-dessous de l'objectif des 75% auprès des personnes âgées (recommandation 2009, CE).

**Les défis actuels, en rapport avec des taux de couverture vaccinale en baisse ou fluctuants, avec des ruptures de stocks de vaccins, avec des campagnes de désinformation menées par des anti-vaccinateurs contestant les bienfaits des vaccinations recommandées, nécessitent une réponse urgente.**

Des actions conjointes sont initiées actuellement par la Commission européenne, sur la base des recommandations du Conseil de l'Union, afin de partager entre états-membres les connaissances et les meilleures pratiques en matière de politiques vaccinales, de faire face ensemble aux ruptures de stocks de vaccins, de renforcer les programmes de vaccination nationaux, d'identifier des synergies entre la vaccination et d'autres politiques et législations européennes de santé publique.

## Action conjointe

Ainsi, une «Action conjointe pour la vaccination» va être lancée en 2018, cofinancée par le «programme Santé de l'Union Européenne», et ciblant l'amélioration de la communication et

de l'information en matière de vaccinations, la gestion des ressources et des vaccins disponibles, l'encouragement à la recherche sur les nouveaux vaccins et à leur développement, et la lutte contre les préjugés contre les vaccinations.

L'OMS (Organisation mondiale de la Santé) a publié, quant à elle, le «Plan d'action européen pour les vaccinations», visant notamment la rougeole et la rubéole.

La «Semaine européenne de la vaccination», initiée par l'OMS et célébrée chaque année durant la dernière semaine du mois d'avril, vise également à promouvoir l'utilisation des vaccins, pour protéger des maladies à prévention vaccinale les personnes de tout âge.

## Vigilance de mise au Luxembourg aussi

Au Luxembourg, la couverture vaccinale des enfants résidents est évaluée tous les 5 ans, grâce à une enquête vaccinale nationale représentative, effectuée auprès des enfants âgés de 25-30 mois. Même si les résultats ont toujours été très bons - plus de 95% d'enfants vaccinés pour les 13 vaccins recommandés au cours des deux premières années de vie - il convient de rester vigilants.

La couverture vaccinale RORV (rougeole, rubéole, oreillons, varicelle) doit être maintenue à plus de 95% avec deux doses de vaccin, pour avoir une chance d'interrompre la circulation des virus concernés, et espérer éliminer la rougeole et la rubéole de notre pays.

Le maintien d'une couverture vaccinale élevée est également important pour empêcher la propagation de maladies infectieuses importées d'autre pays, où ces maladies ne sont pas encore éradiquées. La notion de l'im-

## La vaccination, une victoire pour la vie.

**Les vaccins sauvent des vies! Leur efficacité est démontrée.**  
La vaccination systématique, c'est une protection individuelle et collective.

**Pensez à la vaccination : protégez la vie de vos enfants et la vôtre!**

Plus d'informations sur [www.vaccination.lu](http://www.vaccination.lu)

Sante.lu



portance de la protection individuelle et collective, afin de protéger les plus vulnérables dans notre société, doit être communiquée.

Enfin, les préjugés et les réticences mettant en doute l'efficacité et la sécurité des vaccins et déstabilisant les parents, doivent être combattus fermement.

C'est pourquoi le Luxembourg participe depuis de nombreuses années à la «Semaine européenne des vaccinations».

Un envoi élargi de matériel d'information (brochures, affiches) et s'adressant aux médecins, aux personnels de santé, aux hôpitaux, aux

pharmaciens, aux communes, aura lieu. Un dossier scientifique de presse sera envoyé à toute la presse écrite et parlée, et publié sur le site internet du ministère de la Santé. ([www.sante.lu](http://www.sante.lu)). La publication de «posts», une vidéo animée et des interviews filmés d'experts, sera réalisée sur les réseaux sociaux.

### Implication des médecins et des pharmaciens

Il est important de souligner ici le rôle capital que jouent les médecins et les pharmaciens: professionnels de confiance de première ligne et au contact des patients, ils bénéficient d'une large confiance auprès de ceux-ci, et peuvent leur faire comprendre des

notions essentielles dans le cadre de l'éducation à la santé et de l'éducation thérapeutique, comme par exemple:

- Les vaccins sauvent des vies et ont une efficacité démontrée;
- La vaccination systématique, c'est une protection individuelle et collective;
- Penser à la vaccination, c'est protéger sa vie et celle de ses enfants;
- Notre système immunitaire est capable de faire face à de nombreuses agressions en même temps: se faire vacciner contre plusieurs maladies lors d'une même séance, ne diminue en rien sa force ni sa capacité;
- Il n'a jamais été prouvé que les vaccins puissent être à l'origine de certaines maladies chroniques, comme l'autisme, la sclérose en plaque, la maladie de Crohn, ou le rhumatisme articulaire aigu;
- Les complications vaccinales graves sont très rares: on enregistre une complication grave sur 100 000 vaccinations. Depuis 2002, une loi d'indemnisation a été mise en place au Luxembourg, en cas de complication grave éventuelle. Chaque effet secondaire grave doit être signalé au médecin qui avertira les autorités de santé publique. Celles-ci tiennent toutes les données à jour et les analysent, avec le concours des centres de vigilance européens.

Informers, sensibiliser, conseiller et rassurer: voilà l'aide précieuse que les professionnels de santé de première ligne peuvent offrir à leur patientèle et à la santé publique.

Des informations supplémentaires sur la «Semaine européenne de la vaccination» sont disponibles sur: [www.sante.lu](http://www.sante.lu). ■

«Les préjugés et les réticences mettant en doute l'efficacité et la sécurité des vaccins et déstabilisant les parents, doivent être combattus fermement».

*Dr Simone Steil  
Direction de la Santé  
Division de la médecine préventive*



## Franc succès pour la Journée thématique «Virage vers l'ambulatoire» des HRS

*Le 9 mars dernier, le Pôle Appareil Locomoteur et le Service d'Anesthésie des Hôpitaux Robert Schuman (HRS) ont organisé, à l'Alvisse Parc Hôtel, sous le patronage du Ministère de la Santé, une journée thématique portant sur le «Virage vers l'ambulatoire».*

Alors que la volonté politique nationale soutient le développement de la chirurgie ambulatoire, le Pôle Appareil Locomoteur des HRS a mis en application le concept de la récupération améliorée après chirurgie, aussi appelé RAAC destiné aux interventions chirurgicales en orthopédie (par exemple prothèse de hanche, prothèse totale de genou, prothèse unicompartimentale du genou) dans un premier temps.

Ce concept sera bien évidemment élargi à d'autres types d'interventions comme par exemple la chirurgie colrectale et urologique.

### Formidable potentiel d'innovation

Le Dr Claude Schummer, Directeur général des Hôpitaux Robert Schuman affirme que «La chirurgie ambu-

latoire offre un formidable potentiel d'innovation en faisant évoluer la pratique médicale vers plus de pluridisciplinarité et de qualité. Elle devient la norme avec une meilleure gestion des risques par une optimisation et intègre le patient en tant que partenaire».

### Nouvelles visions

Ce n'est pas l'acte qui est ambulatoire mais le patient. La chirurgie ambulatoire implique de repenser intégralement la vision de la prise en charge chirurgicale, à la fois d'un point de vue architectural, organisationnel, centré sur le patient, dont la satisfaction devient un enjeu essentiel.

L'optimisation du chemin clinique du patient a pour conséquence indirecte de diminuer la durée moyenne de séjour.



Le patient et son accompagnant sont pris en charge avant l'intervention par différents intervenants; le chirurgien, l'anesthésiste et l'infirmière coordinatrice RAAC qui définissent ensemble son parcours en intégrant des consultations distinctes réalisées entre autre par le kinésithérapeute, la



«C'est en travaillant ensemble et en coordination que la garantie de la continuité des soins peut être assurée avec un bénéfice pour le bien-être du patient».

**Madame Lydia Mutsch**

diététicienne et la pharmacienne clinicienne. N'oublions pas que les partenaires externes tels que les soins à domicile font partie intégrante de ce processus afin d'assurer une continuité de soins en post-hospitalisation.

Dans ce cadre, le patient bénéficie de séances d'éducation thérapeutique, d'explication et de motivation afin d'être acteur de sa santé et de récupérer son autonomie au plus vite.

## La RAAC

Lors de cette journée, les chirurgiens, anesthésistes et soignants HRS ainsi que des orateurs étrangers ont abordé la RAAC sous ses différents aspects: chirurgical (orthopédie, chirurgie de la main, chirurgie digestive et urologique) et organisationnel.

Les orateurs locaux ont exposé les éléments du virage vers l'ambulatoire qui ont été déployés depuis près d'un an aux Hôpitaux Robert Schuman.

«L'association de ces deux concepts - récupération améliorée après chirurgie et virage vers l'ambulatoire - est

*pour moi forte de sens; sens en faveur de la qualité et de la sécurité des soins offerts à nos patients et sens pour l'optimisation des soins et des ressources disponibles. Il va sans dire, qu'à l'heure de la mise sous presse de la nouvelle loi hospitalière, je me réjouis particulièrement que cette double thématique réunisse les professionnels de l'hôpital (médecins, soignants, pharmaciens, kinésithérapeutes), mais aussi des représentants des soins à domicile et des professionnels œuvrant pour le déploiement du dossier de soins partagé. C'est en travaillant ensemble et en coordination que la garantie de la continuité des soins peut être assurée avec un bénéfice pour le bien-être du patient»* déclare Madame Lydia Mutsch, Ministre de la Santé et de l'Égalité des Chances qui a introduit cette journée.

Avec près de 230 participants, cette journée fût un véritable succès à renouveler dans le futur ! ■

Source: communiqué de presse des Hôpitaux Robert Schuman.

## INTERVIEW DU MOIS



### Dr Philippe Lausin

MÉDECIN-DENTISTE  
AU WHITE HOUSE BUSINESS CENTER  
À BERTRANGE

Il l'a dit:

«La confection d'une OAM doit préalablement faire l'objet d'une analyse pour déterminer la nécessité et la faisabilité de la propulsion mandibulaire pour traiter un SAOS.»

...A LIRE EN PAGE 24

Votre partenaire en  
formation continue

AstraZeneca 



# Actualités dans le cancer du sein métastatique

*Le 22 novembre dernier, le Dr Caroline Duhem animait pour la Société Luxembourgeoise d'Oncologie une réunion scientifique sur la prise en charge du cancer du sein métastatique. C'est au départ de cet exercice de synthèse, dans la foulée immédiate de l'Advanced Breast Cancer Fourth ESO-ESMO International Consensus Conference (ABC4, Lisbonne, 2-4 novembre 2017), que nous vous proposons ci-dessous quelques thèmes choisis.*

Parmi les différentes thématiques abordées, nous nous attarderons ainsi sur les «*exceptional responders*» et sur le traitement des sous-groupes classiques.

Concernant ce dernier volet, nous mettrons l'accent particulier sur l'étude FALCON<sup>2</sup>, la combinaison CDK4/6 et l'étude PALOMA<sup>3</sup>.

## Qui sont ces répondeuses exceptionnelles?

Ce groupe de patientes est défini simplement: il s'agit des patientes dont la survie est supérieure à 5 ans. Ceci concerne environ 15% des patientes. Deux études sont en cours,

en Europe et aux Etats-Unis, pour mieux comprendre ce groupe, tant en termes de maladie qu'en termes de sensibilité.

Les questions majeures qui se posent en effet en pratique sont l'arrêt du traitement et le choix des traitements de maintenance, pour les tumeurs luminales ou les Her2+, par exemple. Traitements pour lesquels on évoque des pistes telles qu'immunothérapie, chimiothérapie «douce», hormonothérapie, avec ou sans «*drug holidays*», le tout sortant du cadre de ce compte-rendu.

La tendance semble toutefois à considérer ces très longues rémissions comme des maladies chroniques, avec

toutes les questions que posent le suivi mammographique, le traitement loco-régional, la reconstruction, ou encore les projets professionnels et personnels des patientes.

Avec un point qui émerge comme un consensus: les préoccupations relatives à la descendance ou à l'espérance de vie réduite du parent ne sont pas une raison suffisante pour refuser aux patientes cancéreuses une aide en matière de reproduction.

## L'étude FALCON: fulvestrant versus anastrozole

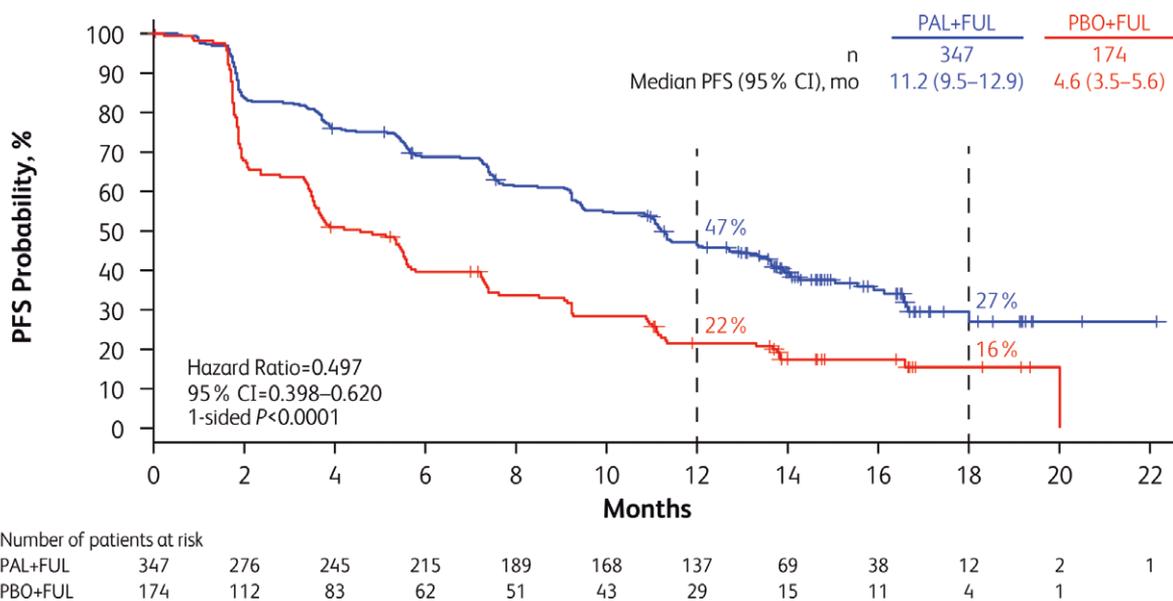
Communiquée en 2016 à l'ESMO, l'étude FALCON<sup>2</sup> a montré que le fulvestrant (Faslodex®) réduisait de 20% le risque de progression de la maladie par rapport à l'anastrozole, traitement de référence.

Dans l'étude FALCON, la survie médiane sans progression de la maladie (PFS) était significativement plus élevée avec le fulvestrant qu'avec l'anastrozole, inhibiteur de l'aromatase: 16,6 mois versus 13,8 mois (ratio de risque: 0.797; IC 95% 0.637-0.999; p=0,0486).

Un résultat obtenu par rapport à l'anastrozole, en sachant que les inhibiteurs de l'aromatase constituaient jusqu'alors le traitement de référence en première ligne pour les femmes en postménopause avec un cancer du sein avancé HR-positif.

Ces résultats étaient concordants avec les données de l'étude FIRST<sup>1</sup>, et c'est sur cette base que l'Union Européenne a approuvé le fulvestrant pour le traitement du cancer du sein HR-positif, localement avancé ou métastatique, chez les femmes postménopausées non précédemment traitées par endocrinothérapie.

## A. ITT Population



FUL=fulvestrant; ITT=intent-to-treat; PAL=palbociclib; PBO=placebo; PFS=progression-free survival.<sup>3</sup>

### L'étude PALOMA-3<sup>3</sup>: palbociclib plus fulvestrant

Pour les patientes chez qui l'endocrinothérapie seule ne suffit pas, ou qui développent une maladie résistante, les inhibiteurs de la CDK4/6, combinés à des traitements endocriniens, ont montré des bénéfices cliniques significatifs dans le cancer du sein métastatique ou localement avancé.

Le palbociclib (Ibrance®) est un inhibiteur de la CDK4/6 administrable par voie orale, indiqué dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, HR+ et HER2-négatif, en association avec un inhibiteur de l'aromatase ou en association avec le fulvestrant chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie.

PALOMA-3<sup>3</sup> est une étude prospective de phase 3, randomisée en double aveugle, qui a évalué le palbociclib plus fulvestrant, versus un placebo plus fulvestrant, chez des femmes avec un cancer du sein HR+ et HER2-négatif avancé dont la maladie avait progressé après un traitement endocrinien antérieur.

Les résultats ont montré que la combinaison palbociclib plus fulvestrant est associée à un bénéfice prolongé (défini par une durée de traitement au moins égale à 18 mois) chez au moins un tiers des patientes traitées par la combinaison, alors que très peu de patientes ont connu un bénéfice prolongé avec le fulvestrant seul.

Les bénéfices en termes de survie sans progression de la maladie, dans la population la plus significative - la population en intention de traiter, sont

clairement objectivés dans la figure ci-dessus. Ces bénéfices se retrouvent dans les différents sous-groupes analysés: patientes avec métastases hépatiques, avec un traitement antérieur, ou encore avec une ou deux localisations. ■

Dr R. Dehesbaye

Compte-rendu rédigé à la demande de AstraZeneca, sur la base de la littérature disponible et des propos tenus par l'oratrice lors de la réunion scientifique.

#### Références:

1. Ellis et al, JCO, 2015 : FIRST study
2. Robertson et al, The Lancet, 2016 : FALCON study
3. Cristofanilli et al, The Lancet Oncology, 2016: PALOMA-3 study

FASLODEX®  
2 seringues pré-remplies contenant  
250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution.  
Prix Public : € 522,80

# PERFORMANCE ALONE. OR TOGETHER

First line and beyond, make it count.

As the only endocrine therapy that directly targets and degrades the estrogen receptor (a critical driver of ER+ ABC) FASLODEX® has been proven superior over anastrozole for first line monotherapy treatment in postmenopausal women<sup>1</sup>. Now in combination with palbociclib, FASLODEX® is your first line partner of choice to extend PFS for pre/peri & postmenopausal women with ER+ ABC.<sup>2</sup>

**FASLODEX®**  
fulvestrant

**1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** FasloDEX 250 mg, solution injectable. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Une seringue préremplie contient 250 mg de fulvestrant dans 5 ml de solution. **Excipients à effet notoire** Ethanol Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Solution injectable. Solution limpide, incolore à jaune, visqueuse. **4. DONNEES CLINIQUES** **4.1 Indications thérapeutiques** FasloDEX est indiqué : en monothérapie dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs aux œstrogènes, chez les femmes ménopausées ; non traitées précédemment par une hormonothérapie, ou avec une récidive pendant ou après un traitement adjuvant par un antiestrogène ou une progression de la maladie sous traitement par antiestrogène ; en association avec le palbociclib dans le traitement du cancer du sein localement avancé ou métastatique, positif pour les récepteurs hormonaux (RH), négatif pour le récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain (HER2), chez les femmes ayant été traitées antérieurement par hormonothérapie (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie. Femmes adultes (y compris les personnes âgées) La dose recommandée est de 500 mg une fois par mois, avec une dose supplémentaire de 500 mg deux semaines après la dose initiale. Lorsque FasloDEX est utilisé en association avec le palbociclib, veuillez également vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit du palbociclib. Avant le début et pendant toute la durée du traitement associant FasloDEX et le palbociclib, les femmes en pré/périménopause doivent être traitées par des agonistes de la LHRH conformément à la pratique clinique locale. **Populations spéciales** Insuffisance rénale Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance rénale légère à modérée (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et, en conséquence, la prudence est recommandée chez ces patientes (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi'). **Insuffisance hépatique** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patientes atteintes d'une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, comme l'exposition au fulvestrant peut être augmentée chez ces patientes, FasloDEX devra être utilisé avec précaution. Il n'y a pas de données chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 'Contre-indications', 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de FasloDEX chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration** FasloDEX doit être administré en deux injections consécutives de 5 ml par injection intramusculaire lente dans le muscle fessier (12 minutes/injection), une dans chaque fesse (zone du fessier). Il convient de faire preuve de prudence lors de l'injection de FasloDEX au niveau du site dorso-fessier en raison de la proximité du nerf sciatique sous-jacent. Pour des instructions détaillées sur l'administration, voir rubrique 'Précautions particulières d'élimination et manipulation' du RCP. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Grossesse et allaitement (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). Insuffisance hépatique sévère (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité. **Monothérapie** Cette rubrique fournit des informations basées sur tous les effets indésirables observés lors des études cliniques, des études postérieures à la mise sur le marché ou des déclarations spontanées. Sur l'ensemble des données relatives au fulvestrant en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés étaient : réactions au site d'injection, asthénie, nausée, et augmentation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Dans le tableau 1, les catégories de fréquence des effets indésirables ci-dessus ont été calculées sur la base du groupe traité par FasloDEX 500 mg à partir des analyses de tolérance poolées des études qui ont comparé FasloDEX 500 mg à FasloDEX 250 mg (CONFIRM (Etude D6997C00002), FINDER 1 (Etude D6997C00004), FINDER 2 (Etude D6997C00006), et NEWEST (Etude D6997C00003)) ou de FALCON (Etude D6997C00001) seule qui a comparé FasloDEX 500 mg à l'anastrozole 1 mg. Lorsque les fréquences sont différentes entre l'analyse de tolérance poolée et FALCON, la fréquence la plus élevée est présentée. Les fréquences dans le tableau 1 ont été établies à partir de tous les effets indésirables rapportés, indépendamment de l'évaluation de la causalité par l'investigateur. La durée médiane du traitement par fulvestrant 500 mg sur l'ensemble des données (y compris les études mentionnées ci-dessus et FALCON) était de 6,5 mois. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables listés ci-dessous sont classés par fréquence et par Système Organe Classe (SOC). Les groupes de fréquence sont définis selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/100), peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Tableau 1 Effets indésirables rapportés chez les patientes traitées par FasloDEX en monothérapie** Effets indésirables par système organe classe et fréquence. Infections et infestations Fréquentes Infections du tractus urinaire Affections hémorragiques et du système lymphatique Fréquentes Numération plaquettaire réduite<sup>a</sup> Affections du système immunitaire Très fréquentes Réactions d'hypersensibilité<sup>b</sup> Peu fréquentes Réactions anaphylactiques Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquentes Anorexie<sup>c</sup> Affections du système nerveux Fréquentes Céphalées Affections vasculaires Très fréquentes Bouffées de chaleur<sup>d</sup> Fréquentes Thromboembolies veineuses<sup>e</sup> Affections gastro-intestinales Très fréquentes Nausées Fréquentes Vomissements, diarrhées Affections hépatobiliaires Très fréquentes Enzymes hépatiques élevées (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)<sup>f</sup> Fréquentes Bilirubine élevée<sup>g</sup> Peu fréquentes Insuffisance hépatique<sup>h</sup>, hépatite<sup>i</sup>, gamma-GT élevée<sup>j</sup> Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquentes Rash<sup>k</sup> Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquentes Douleurs articulaires et musculo-squelettiques<sup>l</sup> Fréquentes Dorsalgies<sup>m</sup> Affections des organes de reproduction et du sein Fréquentes Hémorragie vaginale<sup>n</sup> Peu fréquentes Moniliasse vaginale<sup>o</sup>, leucorrhée<sup>p</sup> Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquentes Asthénie<sup>q</sup>, réactions au site d'injection<sup>r</sup> Fréquentes Neuroopathie périphérique<sup>s</sup>, sciatique<sup>t</sup> Peu fréquentes Hémorragie au site d'injection<sup>u</sup>, hémorragie au site d'injection<sup>v</sup>, névralgie<sup>w</sup> Inclut des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de FasloDEX ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente. <sup>a</sup> Le terme réactions au site d'injection n'inclut pas les termes hémorragies au site d'injection, hématomes au site d'injection, sciatique, névralgie et neuropathie périphérique. <sup>b</sup> L'événement n'a pas été observé dans les études cliniques majeures (CONFIRM, FINDER 1, FINDER 2, NEWEST). La fréquence a été calculée en utilisant la limite supérieure de l'intervalle de confiance à 95% pour l'estimation de la valeur. Elle est calculée à 3/560 (où 560 est le nombre de patients des études cliniques majeures), ce qui correspond à la catégorie de fréquence « peu fréquent ». <sup>c</sup> Inclut : arthralgies, et, moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités. <sup>d</sup> La catégorie de fréquence diffère entre les données de tolérance poolées et FALCON. Cet effet indésirable n'a pas été observé dans FALCON. <sup>e</sup> Description des effets indésirables sélectionnés Les descriptions incluent ci-dessous sont basées sur la population d'analyse de la tolérance composée de 228 patientes ayant respectivement reçu au moins une (1) dose de fulvestrant et de 232 patientes ayant reçu au moins une (1) dose d'anastrozole, dans l'étude de phase III FALCON. **Douleurs articulaires et musculo-squelettiques** Dans l'étude FALCON, le nombre de patientes ayant rapporté un effet indésirable de douleurs articulaires et musculo-squelettiques a été de 65 (31,2%) et de 48 (24,1%) respectivement dans les bras fulvestrant et anastrozole. Sur les 65 patientes du bras Fulvestrant, 40% (26/65) ont rapporté des douleurs articulaires et musculo-squelettiques au cours du premier mois de traitement et 66,2% (43/65) au cours des 3 premiers mois de traitement. Aucune patiente n'a rapporté d'événements de grade CTCAE ≥ 3 ou ayant nécessité une réduction de la dose, une interruption du traitement ou l'arrêt du traitement en raison de ces effets indésirables. **Traitement en association avec le palbociclib** Le profil de sécurité global du fulvestrant lorsqu'il est utilisé en association avec le palbociclib est basé sur les données de 517 patientes atteintes d'un cancer du sein avancé ou métastatique RH-positif, HER2-négatif dans l'étude randomisée PALOMA3 (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20%) tous grades confondus signalés chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib étaient la neutropénie, la leucopénie, les infections, la fatigue, la nausée, l'anémie, la stomatite, la diarrhée et la thrombocytopénie. Les effets indésirables de grade ≥ 3 les plus fréquents (≥ 2%) étaient la neutropénie, la leucopénie, l'anémie, les infections, l'augmentation du taux d'ASAT, la thrombocytopénie et la fatigue. Le tableau 2 rapporte les effets indésirables de PALOMA3. La durée médiane de l'exposition au fulvestrant était de 11,2 mois dans le bras fulvestrant + palbociclib et de 4,9 mois dans le bras fulvestrant + placebo. La durée médiane de l'exposition au palbociclib dans le bras fulvestrant + palbociclib était de 10,8 mois. **Tableau 2 Réactions indésirables basées sur l'étude PALOMA3 (N=517) Classes de systèmes d'organes** Fréquence Termes préférentiels<sup>a</sup> FasloDEX + Palbociclib (N=345) FasloDEX + placebo (N=172) Tous grades n (%) Grade ≥ 3 n (%) Grade ≥ 3 n (%) Infections et infestations Très fréquent Infections<sup>b</sup> 163 (47,2) 11 (3,2) 54 (31,4) 5 (2,9) Affections hémorragiques et du système lymphatique Très fréquent Neutropénie<sup>c</sup> 287 (83,2) 228 (66,1) 7 (4,1) 1 (0,6) Leucopénie<sup>d</sup> 183 (53,0) 105 (30,4) 9 (5,2) 2 (1,2) Anémie<sup>e</sup> 102 (29,6) 12 (3,5) 22 (12,6) 8 (2,3) 0 (0,0) Peu fréquent Neutropénie fébrile 3 (0,9) 3 (0,9) 1 (0,6) 1 (0,6) Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Diminution de l'appétit 55 (15,9) 3 (0,9) 14 (8,1) 1 (0,6) Affections du système nerveux Fréquent Fatigue 23 (6,7) 0 (0,0) 5 (2,9) 0 (0,0) Affections gastro-intestinales Fréquent Nausée 117 (33,9) 0 (0,0) 48 (27,9) 1 (0,6) Stomatite<sup>f</sup> 97 (28,1) 2 (0,6) 22 (12,8) 0 (0,0) Diarrhées 81 (23,5) 0 (0,0) 33 (19,2) 2 (1,2) Vomissements 65 (18,8) 2 (0,6) 26 (15,1) 1 (0,6) Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquent Alopecie 62 (18,0) 0 (0,0) 11 (6,4) 0 (0,0) Eruption cutanée<sup>g</sup> 58 (16,8) 2 (0,6) 11 (6,4) 0 (0,0) Fréquent Sécheresse cutanée 21 (6,1) 0 (0,0) 2 (1,2) 0 (0,0) Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent Fatigue 142 (41,2) 8 (2,3) 50 (29,1) 2 (1,2) Fièvre 44 (12,8) 1 (0,3) 9 (5,2) 0 (0,0) Asthénie 26 (7,5) 0 (0,0) 9 (5,2) 1 (0,6) Investigations Fréquent Augmentation des ASAT 26 (7,5) 10 (2,9) 9 (5,2) 3 (1,7) Augmentation des ALAT 20 (5,8) 6 (1,7) 6 (3,5) 0 (0,0) ALAT = alanine aminotransférase ; N/n = nombre de patientes ; <sup>a</sup> Les termes préférentiels (PT) sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1. <sup>b</sup> Le terme infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes infections et infestations. <sup>c</sup> Le terme neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminués. <sup>d</sup> Le terme leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués. <sup>e</sup> Le terme anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué. <sup>f</sup> Le terme stomatite inclut les PT suivants : thrombocytopénie, numération plaquettaire diminuée. <sup>g</sup> Le terme stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite. <sup>h</sup> Le terme éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption cutanée, éruption cutanée maculopapuleuse, éruption cutanée prurigineuse, éruption cutanée érythémateuse, éruption cutanée papuleuse, dermatite, dermatite acnéiforme, éruption cutanée toxique. **Description des effets indésirables sélectionnés** Neutropénie Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib dans l'étude PALOMA3, une neutropénie tous grades confondus a été rapportée chez 287 patientes (83,2%), une neutropénie de grade 3 étant signalée chez 191 patientes (55,4%) et une neutropénie de grade 4 étant signalée chez 37 patientes (10,7%). Dans le bras fulvestrant + placebo (n = 172), une neutropénie de n'importe quelle classe a été signalée chez 7 patientes (4,1%), une neutropénie de grade 3 a été signalée chez 1 patiente (0,6%). Aucun cas de neutropénie de grade 4 n'a été rapporté dans le bras fulvestrant + placebo. Chez les patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib, le temps moyen du premier épisode de neutropénie de n'importe quel grade était de 15 jours (entre 13 et 317) et la durée moyenne de neutropénie de grade ≥ 3 était de 7 jours. Une neutropénie fébrile a été signalée chez 0,9% des patientes recevant du fulvestrant en association avec le palbociclib. **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 – voir détails ci-dessous. **Belgique** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedn.reactions@faag-afmps.be](mailto:adversedn.reactions@faag-afmps.be) **Luxembourg** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: [www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html](http://www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html) **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** AstraZeneca UK Limited Charter Way, Macclesfield, Cheshire SK10 2NA Royaume-Uni **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/03/269/001 EU/1/03/269/002 **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale **8. DATE DE LIMITE A JOUR DU TEXTE** 11-2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu> - NS ID LU-0068-RD12/2017-LB

1. Roberston JFR et al. *Lancet* 2016; 2016:388:2997-3005. 2. Cristofanilli M et al. Fulvestrant plus palbociclib versus fulvestrant plus placebo for treatment of hormone-receptor-positive, HER2-negative metastatic breast cancer that progressed on previous endocrine therapy (PALOMA-3): final analysis of the multicentre, double-blind, phase 3 randomised controlled trial. *Lancet Oncol* 2016; 17:425-39

# Administration de l'oxytocine lors du travail spontané: adoptons les bons réflexes !

*Gynécologue obstétricien, le Professeur Didier Riethmuller est Chef de service du pôle Mère-Femme du CHRU de Besançon. Réputé pour sa maîtrise et l'enseignement des techniques d'accouchement, il préconise l'enfantement naturel et sécuritaire car il estime que la césarienne est une intervention chirurgicale avec des risques propres et relève donc d'indications claires évaluant la balance risque-bénéfice. Dans son service, qui présente un taux de césariennes parmi les plus bas d'Europe pour une maternité de niveau 3, l'épisiotomie est pratiquée dans moins de 1% des accouchements par voie basse. Il fut l'invité exceptionnel d'une conférence intitulée «L'accouchement eutocique: le renouveau du bon sens» donnée le 22 février dernier à l'auditoire du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).*

Céline Buldgen

## Premières recommandations du CNSF

En 2016, le Collège National des Sages-Femmes de France (CNSF), en collaboration avec le Collège National des Gynécologues et des Obstétriciens de France (CNGOF), élabore pour la première fois des recommandations officielles pour la pratique clinique (RPC). Pour ces premières recommandations, le CNSF a choisi de s'intéresser à l'utilisation de l'oxytocine pendant le travail spontané. Le Pr Riethmuller, qui présida les réunions des groupes de travail, de 2014 à 2016, explique: «Il était logique de s'interroger sur cette hormone, couramment utilisée pour favoriser la dilatation du col et accélérer le travail, qui est un outil remarquable dans le suivi d'un accouchement, mais qui n'est pas sans risque. Son usage est notamment associé à des événements

graves comme des anomalies de la contractilité utérine entraînant des anomalies du rythme cardiaque fœtal (RCF) et des hémorragies maternelles du post-partum (HPP). L'étude Pythagore 6, dont les travaux de recherche ont été réalisés entre 2004 et 2005, avait pour objectif de réduire les hémorragies graves du post-partum. Les résultats ont permis de mettre en évidence un lien entre les HPP et l'administration de l'oxytocine: sur 150 000 actes, 9 000 cas d'HPP et 2 500 cas d'HPP sévères ont été énumérés.<sup>1</sup>»

En France, l'hémorragie du post-partum reste la première cause de mortalité maternelle en couche. D'autres études scientifiques révèlent que le facteur de risque hémorragique est multiplié par 1 à 5, proportionnellement au niveau d'exposition à l'oxytocine pendant le travail. Par ailleurs, les recommandations officielles pour la pratique clinique (RPC) publiées

en 2014 par le Collège National des Gynécologues et des Obstétriciens de France (CNGOF) invitaient aussi à un usage raisonné et raisonnable de l'oxytocine dans la prévention et le traitement de l'HPP.

Dans le cadre de ses premières recommandations, le CNSF préconise:

- un meilleur accompagnement des praticiens (sages-femmes et gynécologues-obstétriciens) pour une administration raisonnée de l'oxytocine,
- une meilleure information du corps médical sur les risques et bénéfices de l'oxytocine lors du travail spontané et les modalités optimales de son administration,
- une meilleure information des parturientes pour leur offrir un accouchement le plus physiologique possible.

## Trop d'accouchements accélérés à tort

L'oxytocine (Syntocinon®, en France) est un analogue de synthèse de l'ocytocine naturelle. Ses indications reposent sur :

- une insuffisance des contractions utérines (CU) en début ou au cours du travail,
- une chirurgie obstétricale (césarienne, interruption de grossesse...) en vue d'une bonne rétraction utérine,
- une atonie utérine consécutive à une hémorragie du post-partum immédiat.

«En France, l'oxytocine est d'usage courant en maternité et banalisé. Selon les résultats de l'enquête nationale périnatale de 2010 (ENP), 58 % des patientes recevaient de l'oxytocine au cours du travail.<sup>2</sup> Il est certain que nous sommes face à une surutilisation de cette molécule. Et ce qui me semble encore plus anormal à l'heure actuelle: 1/3 des parturientes n'étaient pas informées.<sup>3</sup> Les recommandations de la CNSF de 2016 sont importantes car elles visent à prescrire correctement la juste dose d'oxytocine, au bon moment.», souligne le Pr Riethmuller.

## RCP: objectifs et population étudiée

Les objectifs des groupes de travail, constitués entre autres de sages-femmes, obstétriciens et pédiatres, étaient de définir le travail spontané, de préciser les indications, les modalités et l'efficacité de l'administration de l'oxytocine. Et enfin, de décrire les effets indésirables maternels, fœtaux et

néonataux liés à cette administration. Ces RPC concernent les accouchements de femmes à terme, portant un seul bébé, avec une présentation céphalique, n'ayant pas d'utérus cicatriciel, ni de RCIU/PAG connu, et dans le cadre d'un travail spontané.

## Nouvelles définitions du travail

Les conclusions des différents groupes de travail ont mis en avant l'importance de redéfinir les différents stades du travail. Les définitions anciennes des phases de travail établies par E. Friedman en 1955 ont servi de référence pendant plus d'un demi-siècle, et ont conduit à un interventionnisme excessif de la part des soignants. Des travaux récents remettent en question ces définitions.

**Le 1<sup>er</sup> stade du travail** (du début de la dilatation jusqu'à la dilatation complète) se divise en deux phases, la phase de latence et la phase active.

Le début de la phase de latence est défini par la présence de contractions utérines régulières associées à des modifications cervicales. «On considérait qu'il y avait tout d'abord une phase de travail plus lente (jusqu'à 3 ou 4 cm de dilatation), et qu'ensuite cela s'accélérait; en référence à la courbe sigmoïde établie par le Dr Friedman. Il a fallu attendre l'utilisation de mé-

thodes mathématiques plus sophistiquées (Zhang, 2010) pour s'apercevoir que cette phase de dilatation lente est en réalité plus étendue (jusqu'à 5 - 6 cm). On est bien face à une courbe exponentielle classique. Le début de la phase active est désormais repoussé à 5 - 6 cm de dilatation contre 3 - 4 cm autrefois.», explique le Pr Riethmuller.

Les données scientifiques actuelles ne sont pas suffisantes pour déterminer la durée "normale" de la phase de latence. Il est recommandé de ne pas poser un diagnostic de dystocie dynamique, avant 5 ou 6 cm de dilatation cervicale. Il est conseillé de ne pas réaliser une amniotomie et de ne pas administrer d'oxytocine de façon systématique, dans le but de respecter la physiologie du travail. La mise en place précoce de l'analgésie péridurale (APD) n'augmente pas la fréquence des indications de l'administration d'oxytocine au cours du travail spontané. En cas de pose précoce de l'APD, l'administration de l'oxytocine ne doit pas être systématique.

D'autre part, la vitesse de dilatation est considérée comme anormale si elle est < 1cm/4h en début de phase active et 1cm/2h au-delà de 7 cm de dilatation. «En cas de dystocie dynamique avérée, il est recommandé de pratiquer une amniotomie avant l'administration d'oxytocine. Dès que l'amniotomie est réalisée, il est préférable d'attendre au

### PR DIDIER RIETHMULLER

«Les résultats de l'enquête nationale périnatale de 2016 (ENP) montraient déjà une diminution notable de l'utilisation de l'oxytocine au cours du travail. La connaissance de l'établissement de futures recommandations avait en effet déjà permis d'impacter les pratiques fin 2015.»



## UN OUTIL PRATICO-PRATIQUE POUR SE REPÉRER

Le CNSF a élaboré un outil sous forme de marque-page à disposition des équipes, qui synthétise les éléments principaux des RCP sur l'administration de l'oxytocine lors du travail spontané. Il comporte au recto une réglette qui permet une conversion immédiate entre les ml injectés et les micro-unités/min pour éviter les surdosages. Il comporte au verso une iconographie résumant les nouvelles définitions des différents stades du travail et matérialise en un clin d'œil les critères d'utilisation de l'oxytocine à chacune de ces phases.

*moins 1 h pour évaluer son effet sur la vitesse de dilatation avant d'administrer l'oxytocine. L'oxytocine peut ensuite être administrée, à membranes rompues, pour augmenter l'activité utérine. Cette administration doit être réalisée dès que le diagnostic de dystocie dynamique, non corrigé par l'amniotomie, a été posé.*», précise le Pr Riethmuller.

Enfin **le 2<sup>e</sup> stade du travail**, qui se scinde lui aussi en deux phases (phase de descente et phase d'expulsion) a également été étudié en détail. L'analyse des études a permis de montrer, la pertinence d'une médicalisation raisonnée. *«Au bout de 2 h, il est recommandé d'administrer de l'oxytocine pour corriger une absence de progression de la présentation du fœtus et finaliser ainsi l'accouchement endéans les 3 heures. Il a été montré qu'après la troisième heure à dilatation complète, on observait une augmentation significative des risques maternels, notamment des hémorragies graves du post-partum immédiat.*», souligne le Pr Riethmuller.

En ce qui concerne la phase d'expulsion, aucune indication ne permet de définir une durée maximale. On sait que 9 accouchements sur 10 auront lieu dans les 40 minutes qui suivent le début de cette phase. Le Pr Riethmuller commente: *«Ce qui pose réellement problème lors de la phase d'expulsion, c'est la co-incidence. Méfiez-vous des tracés de l'électrocardiogramme où le rythme cardiaque s'accélère pendant les phases de poussées. Il s'agit bel et*

*bien du rythme cardiaque maternel, et non fœtal. Physiologiquement, le fœtus ne peut pas accélérer son rythme cardiaque pendant les phases de contractions utérines. En raison de la difficulté d'évaluer le bien-être fœtal pendant la phase active de poussée de la mère lors de la phase d'expulsion, je préconise de ne pas dépasser 30 minutes.»*

### Balance bénéfiques/risques

Les bénéfices de l'oxytocine sont à mettre en balance avec les risques pour la mère et le fœtus puis le nouveau-né. *«Chaque fois que l'on administre de l'oxytocine, on diminue les capacités de récupération du fœtus. Retenons: un fœtus eutrophe sur un travail spontané sans administration d'un utérotonique met entre 15 et 45 secondes pour refaire son plein d'oxygène sur sa réserve placentaire. Or, lors d'un déclenchement du travail, la récupération sera beaucoup plus longue: entre 45 secondes et 90 secondes.»*, clarifie le Pr Riethmuller.

Compte-tenu de ses effets secondaires, l'administration systématique d'oxytocine n'est pas conseillée, sauf dans le cadre de l'administration prophylactique d'oxytocine (APO). Il convient donc de respecter des indications clairement définies.

### Modalités d'administration

Afin d'augmenter la sécurité des soins, il est souhaitable d'établir, au sein de chaque service d'obstétrique, un protocole de service formalisant les

principes suivants:

- 1) L'administration par voie IV à l'aide d'un dispositif médical permettant le contrôle de la dose administrée et équipé d'une valve anti-reflux,
- 2) La dilution utilisée est standardisée par service.

L'indication, l'information et le consentement de la patiente ainsi que les modalités d'administration doivent être mentionnés dans le dossier médical. En cas d'administration d'oxytocine durant le travail, il est recommandé d'enregistrer l'activité utérine et de surveiller le RCF de manière à permettre l'évaluation de la dose minimale efficace.

Il est préconisé:

- de débuter à la dose initiale de 2MU/min,
- d'augmenter par palier de 2 MU/min, sans dépasser un débit absolu de 20 MU/min.
- d'arrêter l'augmentation des doses dès l'obtention de l'efficacité.
- de respecter des intervalles d'au moins 30 minutes.

Pour chaque maternité, il est recommandé:

- lors des revues de morbi-mortalité, d'analyser l'administration d'oxytocine et ses modalités d'utilisation si HPP sévère ou rupture d'utérine,
- d'évaluer son taux d'administration d'oxytocine durant le travail spontané = indicateur reflète la qualité des soins en salle de naissances.

Références:

1. Loscul C et al., JOGBR, 2016.
2. Belghetti J. et al., JOGBR, 2013.
3. CIANE 2012, communiqué de presse.

Sources:

- Conférence intitulée «L'accouchement eutocique: le renouveau du bon sens» et donnée le 22 février 2018 par le Pr D. Riethmuller au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).
- [www.cnsf.asso.fr](http://www.cnsf.asso.fr)



## Le premier centre de séquençage bientôt au Luxembourg !

La recherche biomédicale et le diagnostic génétique au Luxembourg vont connaître, dans les mois à venir, un formidable bond en avant. Après plus d'un an de négociations, le Laboratoire national de santé (LNS) a signé en janvier 2018 une convention de collaboration avec le Luxembourg Institute of Health (LIH) pour la création de LuxGen, le premier centre national de séquençage.

Dotée d'équipements de pointe, cette nouvelle plateforme technologique va permettre à la communauté de chercheurs dans les sciences du vivant d'avoir accès à la technologie de séquençage de nouvelle génération (NGS ou Next Generation Sequencing).

Capable de séquencer simultanément de grandes fractions d'ADN, le NGS regroupe un ensemble de méthodes qui permettent de décrypter rapidement, et à un coût raisonnable, l'ADN d'une personne, d'obtenir de nombreuses informations sur son patrimoine génétique et d'établir des diagnostics plus précis en cas d'anomalies.

Autre avantage de LuxGen, et non des moindres: la centralisation et la mutualisation des équipements. La préparation des bibliothèques de séquençage les différents ensembles de fragments d'ADN qui doivent être séquencés se fera dans deux laboratoires satellites au LNS et au LIH - tandis que le séquençage sera centralisé dans les locaux du département de génétique du LNS à Dudelange.

### Un meilleur diagnostic génétique

«LuxGen sera d'une aide très précieuse pour tous les chercheurs en biomédecine de ce pays», commente le Dr Gun-

nar Dittmar (LIH) qui dirigera conjointement LuxGen avec le Dr Daniel Stieber (LNS). «Ils n'auront plus besoin d'envoyer leurs échantillons dans des laboratoires étrangers ou mener des projets de séquençage en dehors du pays. Avoir une plateforme locale va non seulement faciliter leurs travaux de recherche mais aussi leur offrir une plus grande sécurité pour le stockage de leurs données.» «Cette nouvelle structure permettra également au LNS, et à son Département Génétique en particulier, d'asseoir encore un peu plus son expertise en matière de diagnostic», poursuit le Dr Daniel Stieber. «Grâce au séquençage de nouvelle génération, nous pourrions dorénavant proposer à tous les laboratoires, hôpitaux et autres organismes qui en font la demande des analyses de plus en plus fines qui permettront de détecter plus facilement les anomalies de l'ADN à l'origine de certains cancers et de maladies génétiques. Je pense, par exemple, au test prénatal non invasif (NIPT) qui permet de dépister, avec une sensibilité de 99,9%, le syndrome de Down (trisomie 21) chez le fœtus par examen de l'ADN fœtal circulant dans le sang de la femme enceinte.»

### Tendre vers l'excellence tout en jouant l'ouverture

«Cette collaboration avec le LIH pour la création d'une plateforme commune est importante à plus d'un titre», précise le Professeur Friedrich Mühlshlegel, directeur du LNS et futur co-responsable de LuxGen avec le Dr Ulf Nehrbaas, CEO du LIH. «Elle nous permet non seulement de mutualiser les coûts pour l'acquisition du matériel nécessaire au séquençage de nouvelle génération mais aussi de renforcer notre visibilité et de tendre toujours plus vers l'excellence tout en jouant l'ouverture. Même si la plateforme LuxGen sera principalement utilisée par les équipes de nos deux institutions, elle reste accessible aux autres laboratoires et unités de recherches.» ■

**Eliquis**<sup>®</sup>  
apixaban

# ET POUR VOUS-MÊME, QUE CHOISIRIEZ-VOUS? EFFICACITÉ, SÉCURITÉ OU LES DEUX?



Avec ELIQUIS<sup>®</sup>, optez pour l'**efficacité** ET la **sécurité**

Chez les patients atteints de FA non valvulaire, ELIQUIS est le seul inhibiteur du facteur Xa à offrir simultanément: <sup>1-3</sup>

- Une supériorité significativement démontrée sur l'AVC et l'embolie systémique \*
- Une supériorité significativement démontrée sur les saignements majeurs \*

\* vs warfarine

FA = Fibrillation Auriculaire. **Références:** 1. Granger CB et al. N Engl J Med 2011; 365: 981-992. 2. Patel MR et al. N Engl J Med 2011; 365: 883-91. 3. Giugliano RP et al. N Engl J Med 2013; 369: 2093-2104. Veuillez consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit d'ELIQUIS<sup>®</sup> et le Guide pour le Prescripteur pour de plus amples informations et les données de sécurité du produit. Veuillez également remettre à vos patients la Carte-Alerte Patient lorsque vous leur prescrivez ELIQUIS<sup>®</sup>. **Date de préparation:** Septembre 2017. **Code matériel:** 432BE17PR07763/170990. [www.eliquis.be](http://www.eliquis.be)



Bristol-Myers Squibb



**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Eliquis® 2,5 mg comprimés pelliculés, Eliquis® 5 mg comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. **Excipients à effet notable** Chaque comprimé pelliculé à 2,5 mg contient 51,43 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 102,86 mg de lactose. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). 2,5 mg: Comprimés jaunes, ronds, gravés avec 893 sur une face et 2½ sur l'autre face. 5 mg: Comprimés ovales, roses, gravés avec 894 sur une face et 5 sur l'autre face. **4. DONNÉES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs(s) de risque tels que: antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT); âge ≥ 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≤ II). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez l'adulte. **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie Prévention des ETEV (pETE): chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. Le médecin déterminera l'heure de prise dans l'intervalle d'administration de 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale, en fonction des bénéfices potentiels sur la prévention des événements thromboemboliques veineux et des risques de saignement post-chirurgical d'un traitement anticoagulant plus ou moins précoc. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de hanche La durée de traitement recommandée est de 32 à 38 jours. Chez les patients bénéficiant d'une chirurgie pour prothèse totale de genou La durée de traitement recommandée est de 10 à 14 jours. Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) La dose recommandée d'apixaban est de deux prises orales de 5 mg par jour. Diminution de dose La dose recommandée d'apixaban est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes: âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L). Le traitement doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP, traitement de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (pETE) La dose recommandée d'apixaban pour le traitement de la TVP aiguë et le traitement de l'EP est de 10 mg par voie orale deux fois par jour durant les 7 premiers jours suivis de 5 mg par voie orale deux fois par jour. Selon les recommandations actuelles, une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera fondée sur des facteurs de risque transitoires (par exemple une chirurgie récente, un traumatisme, une immobilisation). La dose recommandée d'apixaban pour la prévention de la récurrence de TVP et d'EP est de 2,5 mg par voie orale deux fois par jour. Lorsqu'une prévention de la récurrence de TVP et d'EP est indiquée, la dose de 2,5 mg deux fois par jour sera instaurée à l'issue de 6 mois de traitement par apixaban 5 mg deux fois par jour ou par un autre anticoagulant, tel qu'indiqué dans le tableau 1 ci-dessous. Tableau 1: Traitement de la TVP ou de l'EP: 10 mg deux fois par jour durant les 7 premiers jours (Dose maximale quotidienne: 20 mg), suivis de 5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne: 10 mg). Prévention de la récurrence de TVP et/ou d'EP à l'issue de 6 mois de traitement pour une TVP ou une EP: 2,5 mg deux fois par jour (Dose maximale quotidienne: 5 mg). La durée du traitement global sera personnalisée après évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque d'hémorragie. Oubli d'une dose En cas d'oubli d'une dose, le patient doit prendre Eliquis® immédiatement et poursuivre son traitement avec deux prises par jour comme avant. Relais de traitement Le passage d'un traitement anticoagulant par voie parentérale à Eliquis® (et vice versa) peut se faire à l'heure prévue de la dose suivante. Ces traitements ne doivent pas être administrés simultanément. Relais d'un anti-vitamine K (AVK) par Eliquis® Le traitement par warfarine ou par un autre AVK doit être interrompu et le traitement par Eliquis® doit débuter dès que l'INR (international normalised ratio) est < 2. Relais d'Eliquis® par un AVK Le traitement par Eliquis® doit être poursuivi pendant au moins 2 jours après le début du traitement par AVK. Après 2 jours de co-administration d'Eliquis® et de l'AVK, l'INR doit être mesuré avant la dose suivante d'Eliquis®. La co-administration d'Eliquis® et de l'AVK doit être poursuivie jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2. Insuffisance rénale Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée, les recommandations suivantes s'appliquent: - pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETE), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETE), aucun ajustement posologique n'est nécessaire; - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV et présentant une créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de ≥ 80 ans ou un poids corporel ≤ 60 kg, une réduction de dose, comme décrite précédemment, est nécessaire. En l'absence d'autres critères de réduction de dose (âge, poids corporel), aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 mL/min), les

recommandations suivantes s'appliquent: - pour la prévention des ETEV dans la chirurgie programmée pour une prothèse totale de hanche ou de genou (pETE), pour le traitement de la TVP, le traitement de l'EP et la prévention d'une récurrence de TVP et d'EP (tETE), apixaban sera utilisé avec précaution; - pour la prévention de l'accident vasculaire cérébral et de l'embolie systémique chez les patients atteints de FANV: - les patients doivent recevoir la dose faible d'apixaban, soit 2,5 mg deux fois par jour. On ne dispose d'aucune expérience clinique chez les patients présentant une clairance de la créatinine < 15 mL/min ni chez les patients dialysés, apixaban n'est donc pas recommandé. Insuffisance hépatique Eliquis® est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Il n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Il doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (Child Pugh A ou B). Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients ayant un taux d'enzymes hépatiques élevé (alanine aminotransférase (ALAT)/aspartate aminotransférase (ASAT) > 2 x LNS) ou un taux de bilirubine totale ≥ 1,5 x LNS ont été exclus des études cliniques. Par conséquent, Eliquis® doit être utilisé avec précaution dans cette population. Avant initiation du traitement par Eliquis®, la fonction hépatique doit être évaluée. Poids corporel pETE et tETE - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Sexe - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Sujets âgés pETE et tETE - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. FANV - Aucun ajustement posologique n'est nécessaire, sauf si les critères de diminution de dose sont atteints (voir Diminution de dose au début de la rubrique 4.2). Cardioversion (FANV) Les patients peuvent rester sous apixaban lorsqu'ils sont soumis à une cardioversion. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité d'Eliquis® chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Voie orale Eliquis® doit être avalé avec de l'eau, pendant ou en dehors des repas. Pour les patients incapables d'avaler des comprimés entiers, les comprimés d'Eliquis® peuvent être écrasés et mis en suspension dans de l'eau, ou du dextrose à 5%, ou du jus de pomme ou encore mélangés dans de la compote de pomme et immédiatement administrés par voie orale. De manière alternative, les comprimés d'Eliquis® peuvent être écrasés et mis en suspension dans 60 ml d'eau ou dans du dextrose à 5%, et immédiatement administrés par une sonde nasogastrique. Les comprimés écrasés d'Eliquis® sont stables dans l'eau, le dextrose à 5%, le jus de pomme, et la compote de pomme pour une durée de 4 heures. **4.3 Contre-indications** • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. • Saignement évolutif cliniquement significatif. • Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. • Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure: ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales majeures. • Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans les cas spécifiques d'un relais de traitement anticoagulant ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La sécurité d'apixaban a été étudiée dans 7 études cliniques de Phase III incluant plus de 21 000 patients: plus de 5 000 patients dans des études portant sur la pETE, plus de 11 000 patients dans des études portant sur la FANV, et plus de 4 000 patients dans des études portant sur le traitement d'ETE (tETE), pour une exposition moyenne totale de 20 jours, 1,7 ans et 221 jours respectivement. Les effets indésirables fréquents ont été les suivants: hémorragie, contusion, épistaxis et hématome (voir Tableau 2 pour le profil des effets indésirables et les fréquences par indication). Dans les études relatives à la prévention des ETEV, au total, 11% des patients traités par 2,5 mg d'apixaban deux fois par jour ont présenté des effets indésirables. L'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 10% dans les études apixaban vs enoxaparine. Dans les études chez des patients atteints de FANV, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 24,3% dans l'étude apixaban vs warfarine, et de 9,6% dans l'étude apixaban vs acide acétylsalicylique. Dans l'étude apixaban vs warfarine, l'incidence des saignements gastro-intestinaux majeurs définis selon les critères de l'ISTH (y compris saignements du tractus GI supérieur, GI inférieur et du rectum) sous apixaban était de 0,76% par an. L'incidence des saignements intracutaneux majeurs définis selon les critères de l'ISTH sous apixaban était de 0,18% par an. Dans les études tETE, l'incidence globale des effets indésirables hémorragiques sous apixaban était de 15,6% dans l'étude apixaban vs enoxaparine/warfarine, et de 13,3% dans l'étude apixaban vs placebo. Tableau des effets indésirables Le tableau 2

présente les effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence en utilisant la convention suivante: 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); indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles) pour les pETE, la FANV et les tETE respectivement. Tableau 2: Affections hémorragiques et du système lymphatique: Anémie - pETE Fréquent. Thrombocytopénie - pETE Peu fréquent. Affections du système immunitaire Hypersensibilité, oedème allergique et anaphylaxie - pETE Rare - FANV Peu fréquent. Prurit - pETE Peu fréquent - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent\*. Affections du système nerveux Hémorragie cérébrale - FANV Peu fréquent - tETE Rare. Affections oculaires Hémorragie de l'oeil (y compris hémorragie conjonctivale) - pETE Rare - FANV Fréquent - tETE Peu fréquent. Affections vasculaires Hémorragie, hématome - pETE Fréquent - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Hypotension (y compris hypotension procédurale) - pETE Peu fréquent. Hémorragie intra-abdominale - FANV Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Épistaxis - pETE Peu fréquent - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Hémoptysie - pETE Rare - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent. Hémorragie du tractus respiratoire - FANV Rare - tETE Rare. Affections gastro-intestinales Nausées - pETE Fréquent. Hémorragie gastro-intestinale - pETE Peu fréquent - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Hémorragie hémorroïdaire, hémorragie buccale - FANV Peu fréquent. Hématochézie - pETE Peu fréquent - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent. Hémorragie rectale, saignement gingival - pETE Rare - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Hémorragie rétro-péritonéale - FANV Rare. Affections hépatobiliaires Élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine - pETE Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané Eruption cutanée - FANV Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et systémiques Hémorragie musculaire - pETE Rare. Affections du rein et des voies urinaires Hématurie - pETE Peu fréquent - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Affections des organes de reproduction et du sein Hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration Hémorragie au site d'administration - FANV Peu fréquent. Investigations Sang occulte positif - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent. Lésions, intoxications et complications liées aux procédures Contusion - pETE Fréquent - FANV Fréquent - tETE Fréquent. Hémorragie post-procédurale (y compris hématome post-procédural, hémorragie de la plaie, hématome au site de ponction veineuse et hémorragie au site d'insertion du cathéter), sécrétion de la plaie, hémorragie au site de l'incision (y compris hématome au site de l'incision), hémorragie opératoire - pETE Peu fréquent. Hémorragie traumatique, hémorragie post-procédurale, hémorragie au site d'incision - FANV Peu fréquent - tETE Peu fréquent. \* Il n'y a pas eu de cas de prurit généralisé dans CV185057 (prévention à long terme des ETEV). L'utilisation d'Eliquis® peut être associée à une augmentation du risque de saignement occulte ou extériorisé de tout tissu ou organe, ceci pouvant entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes, et la sévérité varieront en fonction de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement (voir rubriques 4.4 et 5.1). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé - Division Vigilance, Eurostation II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles (site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be). -Luxembourg: la 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). 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH Royaume-Uni. 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ EU/1/11/691/001-015. 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION Date de première autorisation: 18 Mai 2011 Date du dernier renouvellement: 14 Janvier 2016. 10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE 19 octobre 2017. 11. DÉLIVRANCE Sur 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

Eliquis®  
apixaban



Bristol-Myers Squibb



Pfizer



46<sup>ÈME</sup> CONGRÈS DE LA SBP, 8-9 MARS 2018

## Quel traitement empirique des infections urinaires chez l'enfant ?



A l'occasion du 46<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SBP (Société Belge de Pédiatrie) les 8 et 9 mars dernier, des pédiatres tournaisiens se sont demandé quelle antibiothérapie empirique pouvait être instaurée en présence d'une infection urinaire accompagnée de fièvre chez l'enfant et dans l'attente de la culture. Des disparités microbiennes interrégionales existent, et les résultats sont donc particulièrement intéressants.

Dr Claude Leroy

L'équipe de pédiatres du CHwapi, menée par Morgana Zingarelli, a collecté prospectivement les données portant sur 233 enfants (31,4% de garçons) entre juillet 2014 et juillet 2017, et qui s'étaient présentés dans leur service pour cause de symptômes compatibles avec une infection urinaire fébrile, avec confirmation par une numération des bactéries présentes dans l'urine. Les résultats ont été analysés par groupes d'âge (0-2 mois, 2-36 mois, et > 36 mois), par nombre d'épisodes et en fonction de la présence ou de l'absence d'anomalies du système urinaire. Les jeunes patients présentant une telle anoma-

lie étaient au nombre de 30.

Le groupe le plus affecté était celui de 2-36 mois (158 patients). C'est le seul pour lequel les résultats étaient statistiquement significatifs, la taille des autres groupes ne permettant que d'observer une tendance à confirmer par des études sur des populations plus larges.

86% des pathogènes en cause étaient des *Escherichia coli*. *Proteus mirabilis*, *Klebsiella pneumoniae* et *Enterococcus faecalis* ne comptaient chacun que pour 2% environ, d'autres espèces comme *Pseudomonas aeruginosa* ne formant au total qu'environ 9% des bactéries identifiées.

## Résultats

Dans le groupe sans anomalie et au premier épisode d'infection urinaire, c'est la céfuroxime qui s'est montré comme le premier choix empirique à privilégier, combinant à la fois un faible taux de résistance et un coût modéré. Par contre, en cas de récurrence, son taux de résistance s'élevait à 10,87%, soit juste au-dessus du cut-off de 10% déterminé comme le seuil de résistance à partir duquel un antibiotique ne devrait pas être utilisé en première intention empirique dans l'infection urinaire fébrile. Dans ces circonstances, les auteurs observent que l'amikacine et la témocilline deviennent le premier choix en attendant les résultats de la culture.

Dans le groupe avec anomalie (et sous la réserve évoquée plus haut d'un manque de puissance statistique), la résistance est d'emblée supérieure à 10% pour tous les antibiotiques chez les patients étudiés, à l'exception de l'amikacine. La résistance à la témocilline en première intention empirique concernait *Pseudomonas aeruginosa*.

Les auteurs concluent qu'en présence d'une infection urinaire chez l'enfant, il est crucial de demander avant tout s'il s'agit d'un premier épisode ou pas, en plus de la présence ou de l'absence d'une anomalie du tractus urinaire. Sans une telle anomalie, ils recommandent la céfuroxime en premier choix empirique lors d'un premier épisode. L'amikacine (ou la témocilline en alternative) en cas de récurrence infectieuse. L'étude est toujours en cours, et ses résultats futurs permettront peut-être des conclusions fiables pour les cas présentés par les jeunes patients porteurs d'une anomalie du tractus urinaire. ■

Référence: Empiric treatment of febrile urinary tract infections in infants and children in Tournai-Belgique, Morgana Zingarelli et al., 46<sup>ème</sup> congrès de la SBP, 8-9 mars 2018.



## Microbiote intestinal du nouveau-né et HMO

*Le domaine de la flore intestinale et de ses répercussions possibles sur la santé est en expansion. Les connaissances s'accroissent progressivement, prenant la place d'affirmations souvent empiriques et tirées d'observations plus ou moins fiables, avec force compléments alimentaires en vente libre et à l'utilité pas clairement démontrée – les choses changent, avec les transferts de microbiote à partir de donneurs sains. Une session plénière y a été consacrée lors du 46<sup>ème</sup> Congrès de la SBP.*

*Dr Claude Leroy*

L'exposé du professeur Tom Van de Wiele (département de microbiologie, Université de Gand, Belgique) concernait la manière par laquelle le microbiote intestinal se développait chez l'enfant, et plus particulièrement l'influence de la transmission verticale entre la mère et son enfant.

En 2012, Koren et al. ont prélevé le microbiote normal de femmes au premier trimestre de la grossesse et l'ont transplanté à des souris saines et sans microbiote. Ils en ont fait de même avec celui de femmes au troi-

sième trimestre de la grossesse, qui était altéré. Ces femmes présentaient également, à ce stade, une désensibilisation partielle à l'insuline et une prise de poids qu'on peut considérer comme peut-être physiologiques (préparation à la lactation). Le transfert a été fait à des souris saines, qui ont alors développé les mêmes caractéristiques phénotypiques que celles des femmes donneuses. En fait, lors de ce trimestre, le microbiome devient pro-inflammatoire, provoquant notamment un phénotype de type «obésogène». Une question se pose dès lors:

l'épidémie actuelle d'obésité trouverait-elle en partie son origine dans la biologie reproductrice ?

### HMO

Le microbiote principal de la mère se trouve au niveau de ses muqueuses orales, de son vagin et de sa peau. Et le transfert diffère donc selon que l'accouchement se fait par les voies naturelles, par césarienne programmée, ou par césarienne réalisée en urgence. Les différences en termes de microbiote chez l'enfant disparaissent cependant après 3 mois. Par contre, Azad et al. ont démontré l'existence d'une différence importante en fonction de l'alimentation du bébé – non pas sur le nombre d'*Escherichia*, mais sous la forme d'une diminution de la prévalence du *Clostridium difficile* en cas d'allaitement exclusif. La cause en tiendrait dans la composition du lait maternel en macronutriments, et plus précisément en protéines (trois fois moins que dans les biberons) et surtout en oligosaccharides (de 100 à 300 fois plus). Le nombre de ces différents HMO, *Human Milk Oligosaccharides*, s'élève à plus de 200. Leur délivrance à des souris, associée à celle de *Bacteroides thetaiotaomicron* et de *Bifidobacterium infantis*, entraîne le développement de ces dernières au détriment des premières. Les HMO ont également un effet antimicrobien, et plus précisément immunomodulateur ainsi qu'anti-adhésion bactérienne: ils sont ainsi bactériostatiques envers les streptocoques du groupe B, par exemple.

Ils ont également montré un effet très favorable sur le risque d'entérococolite nécrisante chez les enfants prématurés lorsqu'ils sont ajoutés au lait artificiel. ■

Référence: The establishment of microbiota in the developing child. The influence of vertical transmission from mother to infant, Tom Van de Wiele, 46<sup>ème</sup> Congrès SBP, 8 mars 2018.

# L'appendicite: comment bien agir en 2018 ?

*L'appendicite aiguë représente la plus fréquente urgence chirurgicale chez l'enfant. Lucas Matthyssens, chirurgien pédiatrique à Gand (Belgique), a fait le point au cours du 36<sup>ème</sup> Congrès annuel de la SBP, à Bruxelles.*

*Dr Claude Leroy*

À la fin du XIX<sup>ème</sup> siècle, l'appendicite perforée était grevée de 83% de mortalité. Il faut dire aussi que la perforation de l'estomac, du duodénum ou de l'intestin était quasi toujours fatale. Les choses ont commencé à changer en 1926, sous l'impulsion de Martin Kirschner qui incitait à opérer immédiatement toute péritonite aiguë diffuse, pour éliminer la source de l'infection et rincer en extemporané par une solution saline. Du coup, le taux de mortalité de l'appendicite perforée est descendu à 21%, celui de la perforation gastrique ou duodénale à 24%, et celui de la perforation intestinale à 50%. Ensuite, l'avènement de l'antibiothérapie a amélioré encore plus drastiquement ces chiffres.

Lucas Matthyssens rappelle la définition de l'appendicite aiguë: «inflammation aiguë de l'appendice accompagnée de signes systémiques (fièvre, anorexie) et de péritonite localisée.» D'après lui, il faut encore distinguer quatre sous-types, tout en abandonnant la notion floue d'appendicite «compliquée»:

1. Phlegmoneuse: pas de gangrène ni de perforation
2. Gangréneuse: avec nécrose (d'une partie) de l'appendice
3. Perforée, avec une péritonite plus étendue
4. Avec abcès ou masse appendiculaire (jusqu'à 50% des cas chez l'enfant, contre 7 à 10% chez l'adulte).

Les garçons sont environ deux fois plus souvent touchés que les filles, et à un âge plus précoce (10-14 ans le plus souvent, contre 15 à 19 ans). La perforation s'observe à une fréquence

comparable (36% en moyenne, en fonction de l'âge) dans les deux sexes. Elle entraîne actuellement une mortalité de 0,04% aux USA et de 0,025% aux Pays-Bas.

Lorsqu'elle survient avant l'âge de dix ans (ce qui est rare), l'appendicite est généralement plus grave: le taux de perforation s'élève à 65-82% en-dessous de 5 ans, et même à 100% en-dessous d'un an. La raison en tient principalement dans un retard diagnostique et thérapeutique.

## Pas que le McBurney !

Le diagnostic repose toujours avant tout sur l'hétéro-anamnèse et sur l'examen clinique. Le classique test de McBurney affiche la meilleure sensibilité (92%), mais sa spécificité n'est que de 38%. Il n'est donc vraiment utile que pour exclure l'appendicite en cas de négativité. D'autres tests (Roving, psoas, obturateur), à l'inverse, peuvent confirmer le diagnostic lorsque le McBurney est positif (avec une spécificité respectivement de 84,88 et 84%). Le score d'Alvarado, qui combine clinique, symptomatologie et labo, se caractérise par une sensibilité de 85 à 95% et d'une spécificité comprise entre 48 et 84%. L'échographie standardisée est plus intéressante (respectivement 71-98% et 91-98%). La combinaison de ces deux approches est la meilleure actuellement d'un point de vue de l'EBM.

## Le traitement

Une antibiothérapie IV devrait être instaurée le plus rapidement possible



pour éviter les complications infectieuses, une bithérapie à large spectre (contre les aérobies et contre les anaérobies) se révélant aussi efficace qu'une trithérapie. Une seule administration suffit dans l'appendicite phlegmoneuse, tandis que la forme gangréneuse réclamera 24 h de traitement et la péritonite diffuse cinq jours avant réévaluation.

Une réhydratation doit être instaurée aussi tôt que raisonnablement possible, et il en va de même pour l'intervention chirurgicale. En présence d'un abcès, un traitement conservateur accompagné ou non d'un drainage sera préféré. Sans abcès, le geste sera celui d'une exérèse chirurgicale. Elle sera urgente en cas de péritonite diffuse. Lorsque cette dernière est limitée, l'intervention peut être retardée de quelques heures. Enfin, l'intervention par laparoscopie avec incisions multiples se montre globalement supérieure aux autres approches chirurgicales.

Les cultures modifient rarement le schéma antibiotique. Il n'existe pas de preuve d'un bénéfice lié à l'aspiration ou au lavage/irrigation. Bien qu'encore souvent pratiquée, la pose d'un drain n'apporte également rien, à part de la douleur et un risque d'effets indésirables comme une fistulisation. ■

# Les causes extradiigestives des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant

Dans un article précédent, nous évoquions un exposé tenu lors du 46<sup>ème</sup> congrès annuel de la Société Belge de Pédiatrie et qui abordait une des causes les plus connues de douleurs abdominales aiguës chez l'enfant: l'appendicite. Mais il y en a bien d'autres, et qui ne touchent pas nécessairement la sphère digestive, comme l'a expliqué la pédiatre Joëlle Van Winghem (UCL Saint-Luc, Belgique).

Dr Claude Leroy

Les diagnostics «médicaux» les plus fréquents sont classiquement la constipation et les gastro-entérites virales. Mais il est d'autant plus important de ne pas passer à côté d'autres causes que certaines sont potentiellement fatales.

Une classification des douleurs abdominales aiguës chez l'enfant peut être faite en fonction de l'âge, par tranches. Cependant, elle n'est qu'indicative, et aucune tranche ne peut per se exclure une étiologie. La classification peut aussi se faire par région abdominale douloureuse, mais elle est peu pertinente pour le petit enfant, tant la localisation précise de la douleur peut être difficile dans son cas. Reste la classification par systèmes<sup>1</sup>, que préconise l'oratrice dans son exposé illustré par des cas cliniques.

On en distingue cinq principaux: thoracique (pneumonie, pleurésie, pneumothorax, péricardite, myocardite...), uro-génital (lithiase, uropathie mal-

formative, torsion testiculaire ou d'annexe...), neurologique (atteinte médullaire ou radiculaire, migraine abdominale...), hématologique (drépanocytose, syndrome hémolytique urémique, purpura d'Henoch-Schönlein...), métabolique (diabète, insuffisance surrénalienne aiguë, porphyrie...), auxquels peuvent être ajoutées des causes diverses mais pas rarissimes comme des tumeurs, une torsion de l'épiploon, une pharyngite à streptocoque, un problème de hanche, sans oublier la grossesse et les douleurs d'origine psychogène.

A titre d'exemple, si la myocardite est rare chez l'enfant, elle doit être prise en compte dans le diagnostic différentiel lorsqu'une hypertension est associée à une apparente gastro-entérite, avec douleur thoracique ou dyspnée, ou encore lorsqu'une réhydratation n'amende pas la symptomatologie. ■

Référence:  
1 Rev Med Suisse 2012 ; 8 : 2092-7

La classification peut aussi se faire par région abdominale douloureuse, mais elle est peu pertinente pour le petit enfant, tant la localisation précise de la douleur peut être difficile dans son cas.



## TAKE HOME MESSAGES

Que retenir, en résumé, de ce large panel de diagnostics possibles ?

1. Ne pas se résoudre au diagnostic de gastro-entérite ou de constipation si ce n'est pas clair. Penser alors par système.
2. Il faut TOUJOURS contrôler les articulations des hanches, les orifices génitaux et la possibilité de hernies.
3. Rien ne remplace une bonne anamnèse associée à un examen clinique complet, qui reste l'outil diagnostique le moins onéreux et le plus efficace.
4. Quelques jeunes patients peuvent se présenter tôt dans le décours de leur affection, ou avec des signes atypiques. Il faut alors les garder sous surveillance et répéter l'examen clinique. En cas de sortie du service, prévoir d'office un suivi à court terme (dans les 12 heures).



# INTERVIEW DU MOIS

## Dr Philippe Lausin

MÉDECIN-DENTISTE  
AU WHITE HOUSE BUSINESS  
CENTER À BERTRANGE



## Traitement par orthèse des syndromes d'apnée obstructive du sommeil et des ronchopathies

Le syndrome d'apnée obstructive du sommeil (SAOS) constitue un problème de santé publique et justifie une prise en charge médicale adaptée. Les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) apparaissent comme une alternative valable aux générateurs de pression positive continue (PPC ou VPPC pour Ventilation par Pression Positive Continue), lorsqu'ils sont refusés ou non utilisés par les patients. Faisons le point avec le Dr Philippe Lausin, médecin-dentiste au White House Business Center à Bertrange.

Céline Buldgen

### SAOS: définition

Le SAOS est un trouble respiratoire au cours du sommeil caractérisé par des répétitions d'obstruction complète (apnée) ou partielle (hypopnée) du pharynx. En cas d'apnée le flux ventilatoire est interrompu (au moins 10 secondes), un effort respiratoire survient alors pour libérer l'obstruction, provoquant ainsi des micro-éveils. La qualité du sommeil s'en trouve altérée. Une fois constitué le SAOS augmente les risques de pathologies cardio-vasculaires (AVC, insuffisance cardiaque, baisse de la libido...) et contribue à une baisse des capacités cognitives (perte de mémoire...). Enfin le SAOS est parfois associé à des cas de diabète (30 à 35% des personnes atteintes de diabète type 2 souffrent de SAOS).

### SAOS: diagnostic et traitements

Le diagnostic de SAOS est posé par un médecin spécialisé dans la médecine du sommeil (un pneumologue, ORL, neurologue, cardiologue, médecin généraliste...) chez un patient symptomatique au moyen d'une anamnèse, d'un examen clinique et d'un test du sommeil qui peut se faire en milieu hospitalisé (polysomnographie (PSG)) ou à domicile (polygraphie cardio respiratoire du sommeil (PCRS)). L'ensemble de ces examens aboutit à un Index d'Apnée/Hypopnée (IAH) défini selon le nombre total d'interruptions complètes et d'obstructions partielles de

la respiration par heure de sommeil:

- IAH = 0-4 (normal),
- IAH = 5-14 (SAOS léger),
- IAH = 15-30 (SAOS modéré),
- IAH >30 (SAOS sévère).

La ventilation par pression positive continue (VPPC), la chirurgie et les orthèses d'avancée mandibulaire (OAM) constituent les trois principales options thérapeutiques du SAOS:

- La VPPC (ou CPAP en anglais) est le traitement de référence pour le SAOS. Il s'agit d'un dispositif de ventilation nasale qui permet aux voies aériennes de rester dégagées durant le sommeil. On obtient d'excellents résultats sur les symptômes en cas d'apnée sévère. Cependant la VPPC est très contraignante pour de nombreux patients,
- la chirurgie: le principe du traitement chirurgical du SAOS repose sur l'idée de dégager les voies aériennes supérieures. Il existe de nombreux types d'interventions comme l'amygdalectomie, l'uvulo-palato-pharyngoplastie, l'ostéotomie d'avancée bi-maxillaires, et récemment la pose d'un implant stimulant le nerf grand hypoglosse. Les résultats peuvent être très intéressants et durables dans le temps mais leurs indications sont limitées et la chirurgie constitue une alternative lourde,
- l'OAM: ce dispositif constitue une alternative thérapeutique intéressante, son efficacité a été prouvée par de nombreuses études.

«Validées cliniquement, les OAM constituent un traitement de choix dans le traitement des ronchopathies chroniques, bruyantes et gênantes, ainsi que des apnées obstructives du sommeil légères à modérées. Le bruxisme ne constitue pas une contre-indication réelle à la pose d'une gouttière.»

DR PHILIPPE LAUSIN

La première orthèse d'avancée mandibulaire date de 1982. Son procédé est inspiré de l'appareil d'orthopédie dento-faciale: les bielles de Herbst destinées à traiter les cas de rétrognathie mandibulaires. Semblable aux protège-dents des boxeurs, l'OAM possède une double action: elle augmente le calibre des voies aériennes supérieures, notamment au niveau de l'oropharynx et diminue l'affaissement des voies aériennes supérieures.

En France, la Haute Autorité de Santé (HAS, septembre 2014) préconise son utilisation:

- En première intention dans le cas d'un Syndrome d'Apnées Hypopnées Obstructives du Sommeil (SAHOS) modéré ( $15 \leq \text{IAH} \leq 30$ ) associé à une somnolence diurne légère à modérée, sans comorbidité cardiovasculaire grave associée (hypertension artérielle réfractaire, fibrillation auriculaire récidivante, insuffisance ventriculaire gauche sévère ou maladie coronaire mal contrôlée, antécédent d'accident vasculaire cérébral).
- En deuxième intention après refus ou intolérance d'un traitement par PPC dans le cas d'un SAHOS sévère ( $\text{IAH} > 30/\text{h}$  ou  $5/\text{h} \leq \text{IAH} \leq 30/\text{h}$  associé à une somnolence diurne sévère).

«L'essor des orthèses d'avancées mandibulaires aux USA ou en France semble fondé sur un bon rapport coût/efficacité. Elles montrent en effet une amélioration des symptômes qui se rapproche des résultats obtenus avec les générateurs de pression positive. Par ailleurs, le confort et la compliance des patients sont généralement nettement supérieurs.», se réjouit le Dr Lausin.

## Contre-indications temporaires et permanentes

La réalisation d'un examen dentaire, parodontal, prothétique et de l'articulation temporo-mandibulaire (ATM) permettra d'identifier les patients qui peuvent bénéficier d'un traitement par orthèse. Les douleurs au niveau de l'articulation temporo-mandibulaire, ainsi que toute pathologie de l'ATM, doivent être évaluées avec attention. Par ailleurs, un certain nombre d'affections bucco-dentaires - si elles ne sont pas traitées ou restaurées - contre-indiquent la réalisation d'une OAM: parodontopathie, kystes et aphtes.

Les contre-indications absolues à l'appareillage des patients avec une orthèse sont:

- une apnée centrale du sommeil,
- un âge inférieur à 18 ans,
- des troubles respiratoires sévères (autres que SAOS),
- une arcade totalement édentée,
- une prothèse amovible totale inférieure (sauf en cas de prothèse amovible sur implant),
- moins de 3 dents (ou implants/bridge permanent) par hémi-arcade, de la canine à la dernière molaire,
- des dents trop courtes et des contre-dépouilles insuffisantes pour retenir l'orthèse,
- une mandibule trop reculée.

«La non-prise en considération de ces contre-indications est source de complications telles qu'une usure dentaire prématurée, un déchaussement des dents, des difficultés à la mastication, un blocage de la mâchoire; voire de résultats négatifs.», rappelle le Dr Lausin. Et il insiste également sur le fait que la prise en charge d'un patient souffrant de SAOS nécessite la sollicitation et la participation d'un ensemble de spécialistes (ORL, pneumologue, médecin-dentiste, cardiologue, médecin généraliste...): «Au Luxembourg, il serait légitime d'instaurer une meilleure définition des protocoles de collaboration entre ces différents acteurs dans le but d'assurer une démarche cohérente et une prise en charge optimale des patients. Cette collaboration est absolument nécessaire en vue d'éviter une surprescription ou une prescription inadaptée des orthèses.»

## Procédure, protocole et évaluation

Les orthèses sur-mesure nécessitent la réalisation d'empreintes dentaires, qui sont adressées à un fabricant de prothèses. Le Dr Lausin s'est donc associé à la société française ResMed, experte depuis 20 ans en dispositifs médicaux innovants pour le traitement des troubles du sommeil. L'orthèse est ensuite placée et ajustée par

# INTERVIEW DU MOIS

le médecin-dentiste. Le réglage progressif de l'orthèse (titration) est réalisé grâce à un enregistrement de la propulsion mandibulaire du patient (la mise en place de bilette de plus en plus courte). Le Dr Lausin précise : «*Nous devons suivre un protocole en respectant certaines règles établies, dont l'une d'entre elles est de ne pas mettre une propulsion maximale dès l'instauration du traitement. Plusieurs raisons sont évoquées: soulager la mâchoire du patient, éviter la moindre douleur, habituer le patient à porter le dispositif la nuit, et enfin, tester sa motivation.*»

Retenons que l'efficacité des OAM est tributaire de la valeur de l'avancée mandibulaire. Une avancée insuffisante rend inefficace le traitement. Une avancée excessive est non seulement inutile, mais inconfortable et génératrice de contraintes à différents niveaux de l'appareil manducateur. Ainsi, le traitement optimal du SAOS doit pouvoir procurer une efficacité (réduction significative de l'IAH et des symptômes) et une observance (port de l'OAM aussi souvent et aussi longtemps que possible). «*Les médecins-dentistes qui désirent développer ce genre de techniques doivent disposer d'une formation indispensable à la prescription thérapeutique comme à l'évaluation des résultats subjectifs du traitement (diminution des ronflements, de la somnolence...). En effet, l'intervention du médecin-dentiste dans la conception, l'installation et les ajustements d'une OAM s'inscrivent obligatoirement dans un travail d'équipe. Ce sont bien les spécialistes qui procéderont à l'évaluation objective des résultats du traitement instauré par la conduite d'examen spécifiques.*», explique le Dr Lausin. «*Les attentes du médecin (pneumologue, ORL...) et les objectifs thérapeutiques du dentiste ne sont pas toujours forcément compatibles. Il convient de trouver un juste équilibre pour le bien-être du patient et son devenir médical.*», ajoute-t-il.

L'utilisation des orthèses nécessite un suivi semestriel, d'une part pour prévenir les mouvements dentaires et les dysfonctions de l'articulation temporo-mandibulaire, et d'autre part, pour mesurer l'efficacité du traitement, une fois l'orthèse ajustée.

## Avantages et inconvénients

**Avantages par rapport à la VPPC (Ventilation par Pression Positive Continue):**

- dispositif peu encombrant, léger et résistant, l'usage au quotidien est très aisé, on peut l'emporter en voyage dans sa trousse de toilette. Pas besoin de prise de cou-

rant électrique (impératif pour la VPPC),

- coût moins élevé,
- traitement mieux accepté par les patients (on parle alors d'une meilleure compliance).

**Inconvénients par rapport à la VPPC:**

- ne traite pas les cas de SAOS sévères (en principe),
- nécessité d'avoir un très bon état des dents, du parodonte et des ATM (articulations temporo-mandibulaires).

L'un des inconvénients majeurs reste l'absence de prise en charge des OAM par la Caisse nationale de Santé (CNS) actuellement, contrairement en France où les patients bénéficient d'un remboursement du dispositif et des actes du dentiste poseur d'OAM depuis octobre 2016.

Face à des demandes en constante augmentation, le Dr Lausin envisage de solliciter le ministère de la Santé et la CNS à introduire un remboursement des orthèses d'avancée mandibulaire au Grand-Duché. Et ce d'autant plus, qu'il a en sa possession des études cliniques qui prouvent scientifiquement l'efficacité des OAM. ■

Sources de l'article:

- D'après l'interview du Dr Philippe Lausin, médecin-dentiste au *White House Business Center* à Bertrange.
- [www.resmed.com/fr-fr/consumer/products/dental.html](http://www.resmed.com/fr-fr/consumer/products/dental.html)
- [www.has-sante.fr/portail/jcms/c\\_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients](http://www.has-sante.fr/portail/jcms/c_1761160/fr/apnees-du-sommeil-de-nouvelles-recommandations-de-prise-en-charge-des-patients)
- STROLLO Patrick et al., Upper-airway stimulation for Obstructive Sleep Apnea, *New England Journal of Medicine* 2014
- LAUSIN Philippe, Traitement du syndrome d'apnée obstructive du sommeil par orthèses endobuccales, Thèse d'exercice, Université Henri Poincaré, Nancy, 2005
- ATTALI V. et al., Amour, sexe et Apnée du sommeil, *La Lettre des pneumologues*, vol. XIV, 2011
- BOTROS et al, Obstructive Sleep Apnea: a risk factor for Type 2 diabetes, *American Journal of Medicine*, 2009;122:1122-27
- PUNJABI N.M et al., Sleep-disorder breathing and mortality: a prospective cohort study, *Public Library of Science Med*, 2009
- BABU et al., Type 2 diabetes, glycemic control and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea., *Arch Inter Med*: 2005; 165 : 447-452,
- LAABAN T.P. et al., Prevalence and predictive factors of sleep apnea syndrom in type 2 diabetes patients, *Diabetes and metabolism* 2009: 35(5);372-7
- LAVAUD S., Apnée du sommeil: les OAM gagnent du terrain, *Medscape* - 11 décembre 2015
- BRATTON D. J. et al., CPAP vs Mandibular advanced device and blood pressure in patient with obstructive sleep apnea., *JAMA* 2015: 314 (21); 2280-2293
- CHABOLLE F., Traitement chirurgical du SAOS., *Réalités Cardiologiques*, sept. 2014
- GHARSALLI H. et al., Observance de la pression positive continue chez les patients apnéiques, *Sciences Directes*, jan. 2017
- RAUSCHER H. et al., Acceptance of CPAP therapy for sleep apnea, *Chest*, 1991: 100; 1019-23
- MEURICE J.C et al., ORCADES: efficacité et tolérance pour traiter les SAHOS, *Revue des maladies respiratoires*, jan 2015 vol 32, p A31
- MARKLUND M. et al., Mandibular advanced devices in 650 men and women with OSA and snoring: tolerability and predictor of treatment success, *Chest*, 2004

Forxiga®	P. P.	Remb. §
Forxiga® 10 mg 28 cpr.	44,58 €	100 %
Forxiga® 10 mg 98 cpr.	137,62 €	100 %



# GLUCOSE OUT. RESULTS IN.

**DON'T WAIT. MOTIVATE**

Réduction significative de l'HbA<sub>1c</sub><sup>1\*</sup>

Perte de poids soutenue<sup>1\*\*</sup>

Diminution de la pression artérielle<sup>1†</sup>



NS ID LU-0065-RD10/2017-LE

**INFORMATIONS ESSENTIELLES:** 1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique "Liste des excipients" du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. 4. **DONNEES CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiquée chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en association avec un régime alimentaire et l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacodynamiques et pharmacocinétiques" du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Monothérapie et association thérapeutique: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémisants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémisants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP et "Effets indésirables"). Populations particulières: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP, "Effets indésirables", "Propriétés pharmacodynamiques" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). Sujets âgés (> 65 ans): En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" et "Propriétés pharmacocinétiques" du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique "Liste des excipients" du RCP. 4.4. **Effets indésirables: Résumé du profil de sécurité:** Dans le cadre d'une analyse pooled préspecifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémisants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir hypoglycémie ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: 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), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1. **Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation.** Classe de systèmes d'organes: Très fréquent - Fréquent\* - Peu fréquent\*\* - Rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent\*: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées<sup>a,b,c</sup>; Infection des voies urinaires<sup>a,b,c</sup>. Peu fréquent\*: Infection fongique<sup>a,b,c</sup>. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)<sup>d</sup>; Sécheresse buccale<sup>e</sup>. Peu fréquent\*: Déplétion volumique<sup>f</sup>; Soif<sup>g</sup>. Rare: Acidocétose diabétique<sup>h</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux: Fréquent\*: Sensations vertigineuses. Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales: Peu fréquent\*: Constipation<sup>i</sup>; Sécheresse buccale<sup>e</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent\*: Rash. Classe de systèmes d'organes: Affections musculo-squelettiques et systémiques: Fréquent\*: Douleur dorsale<sup>j</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent\*: Dysurie; Polyurie<sup>k</sup>. Peu fréquent\*: Nycturie<sup>l</sup>; Altération de la fonction rénale<sup>m,n</sup>. Classe de systèmes d'organes: Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent\*: Prurit vulvo vaginal<sup>o</sup>; Prurit génital<sup>p</sup>. Classe de systèmes d'organes: Infections: Fréquent\*: Augmentation de l'hématocrite; Diminution de la clairance rénale de la créatinine<sup>q</sup>; Dyslipidémie<sup>r</sup>. Peu fréquent\*: Elevation de la créatininémie<sup>s</sup>; Elevation de l'urémie<sup>t</sup>; Perte de poids<sup>u</sup>. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement anti-diabétique de secours. v. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations. w. La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédefinis: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. x. L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, urétrite, infection rénale et prostatite. y. La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédefinis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: polyakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. z. Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient de 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite > 55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. aa. La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était: cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 %; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. Voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine 10 mg), N = 5936, l'ensemble des bras contrôlés, N = 3403, la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôlés (1,4%) respectivement. r. Rapports chez > 2 % des sujets et chez > 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. s. Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez > 0,2 % des sujets et > 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémisants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique "Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions" du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduit jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 2,6 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Déplétion volumique: Des effets associés à une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Infections des voies urinaires: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 %; voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex: diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du TFGe > 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du TFGe ≥ 30 et < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à une trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. Hormone parathyroïdienne (PTH): De faibles augmentations du taux de PTH dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. Tumeurs malignes: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiques était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50%) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50%), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénéité ou de mutagénéité dans les données animales (voir rubrique "Données de sécurité préclinique" du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: Patients âgés (> 65 ans): Chez les patients de > 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élevation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de > 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volumique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" du RCP). 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: Belgique - Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance - EUROSTATIION, Place Victor Horta, 40/48, B-1060 Bruxelles. Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be); e-mail: [adversedrugreactions@afgg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afgg-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>. 5. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale. 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 10/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. Références: 1. Bailey CJ et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2232. 2. IMS health data May 2017. Forxiga n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques. Data are mean change from baseline; P<0.0001 vs placebo. § CNS LU - Liste positive



**AstraZeneca**  
Diabetes

# Le Système métrique en médecine



«La feuille de Bourgogne, annoncée comme contenant un hectolitre trente-six litres, ne contient, surtout dans les vins blancs, que 128 à 130 litres. Le Pouilly et le Sancerre livrés pour 2 hectolitres 25 litres, ne contiennent, au maximum, que 205 litres et parfois 195. Les Bordeaux, vendus à raison de 228 litres la barrique, sont en réalité d'une contenance qui varie de 200 à 220. Les tonneaux de Cahors et de Gaillac sont déclarés pour 220 litres, ils ne sont que de 228. Les pièces de vins du Cher, canton de St-Aignan, vendues pour 250 litres n'ont au vrai que 240 à 243 litres au maximum. Les mêmes inexactitudes se rencontrent dans les fûts de Chinon, de Bourgueil, de Marseille, etc., pour les alcools comme pour les vins» (L'Avenir du Grand-duché de Luxembourg, 24.9.1869).

Dr Henri Kugener

**E**n France, la Convention adopta le 7 avril 1795 le rapport du député Prieur de la Côte d'Or qui officialisait le système métrique. Elle proposa une unité de mesure universelle destinée à remplacer les unités locales.

Napoléon essaya d'imposer le système métrique par un décret impérial du 12 février 1812, instaurant pour le commerce de nouvelles unités au nom conforme à l'usage ancien. Hélas, les autorités n'arrivaient pas à convaincre les commerçants des avantages du système.

## Médecins français et mètre

Les imprécisions qui dans le commerce semaient le désordre et favorisaient la fraude, pouvaient entraîner de graves dangers en médecine. Une Commission saisie de l'introduction du système décimal en 1839, recommanda à l'Académie royale de médecine la réglementation suivante: «A partir du 1<sup>er</sup> janvier 1840, les pharmaciens n'auront et n'emploieront dans leurs officines d'autres poids que les poids du système métrique. A partir de la

même époque les médecins ne devront employer dans leurs formules, soit imprimées, soit manuscrites, d'autres dénominations que les dénominations du système métrique décimal, à savoir: le kilogramme et ses subdivisions par demi-kilogramme, décagramme, gramme et centigramme. Néanmoins, les anciennes dénominations de livre, once, scrupule, gros et grain, en raison de leur valeur approximative avec le demi-kilogramme et les subdivisions que nous avons indiquées, pourront encore être tolérées temporairement». Les appréhensions formulées correspondaient au schéma usuel: «en soumettant immédiatement tous les médecins à cette mesure, on fera commettre à quelques-uns d'entre eux des erreurs graves, souvent funestes à leurs malades» (Journal de médecine et de chirurgie pratique à l'usage des médecins praticiens Tome X, Paris 1839 p.381).

## Situation au Luxembourg

La loi du 14 octobre 1842 stipulait: «A l'époque du 1<sup>er</sup> janvier prochain, les poids et mesures reprendront les dénominations du système métrique» (D.A. Gontier, Codes de la législation

du Grand-Duché de Luxembourg. Impr. Lamort Luxembourg 1843).

Avec un recul de 30 ans par rapport à la France, une loi allait mettre fin à toute tergiversation en la matière au Luxembourg. Le 22.1.1869 notre Chambre des Députés débattait sur un « projet de loi concernant l'introduction du système décimal des poids et mesures pour la prescription et vente des médicaments » (L'Avenir du Grand-Duché de Luxembourg, 22.1.1869). Le 26.4. de la même année il s'agissait de décider si le projet de loi allait être dispensé du deuxième vote (L'Avenir du Grand-Duché de Luxembourg, 23.4.1869).

Quatre mois exactement après le premier débat la loi était publiée au Mémorial n°17 du 22 mai 1869: «Loi du 12 mai 1869, portant introduction du système décimal pour la prescription et la vente des médicaments.

*Art. 1<sup>er</sup>. A dater du 1<sup>er</sup> juin 1869 il est interdit aux pharmaciens et en général à toutes personnes autorisées à délivrer des médicaments, de se servir des poids médicaux dont ils ont fait usage jusqu'ici, et même de les avoir dans leur officine ou dépôt, ainsi que dans les lieux qui en dépendent.*

*Art. 2. A partir de cette époque, ils se serviront exclusivement de poids décimaux métriques, dont la valeur et la dénomination sont déterminées dans le tableau annexé à la loi du 14 octobre 1842 sur la remise en pratique dans le Grand-Duché des anciennes dénominations du système décimal.*

*Art. 3. Les médecins et en général toutes personnes autorisées à prescrire des médicaments se conformeront exclusivement, dans leurs ordonnances, aux dénominations des poids décimaux métriques déterminés par la loi du 14 octobre 1842. Les ordonnances des médecins sont assimilées aux pièces énoncées en l'arrêté royal du 16 août 1823.*

*Art. 4. Toutes les dispositions contraires à la présente loi sont abrogées».*



Poids décimaux utilisés par Alphonse Engeldinger (1912-2003) dans sa pharmacie à Esch/Alzette.

Au même Mémorial fut publié l'arrêté concernant l'exécution de la loi: «Arrêté royal grand-ducal du 12 mai 1869, concernant l'exécution de la loi sur l'introduction du système décimal pour la prescription et la vente des médicaments.

*Art. 1<sup>er</sup>. Les pharmaciens et autres personnes autorisées à délivrer des médicaments sont tenus d'avoir, en tout temps, dans leur officine ou dans leur dépôt la série des poids suivants:*

- 1 poids de 500 grammes (demi-kilogramme),
- 1 poids de 200 grammes (double hectogramme),
- 2 poids de 100 grammes (hectogramme),
- 1 poids de 50 grammes (demi-hectogramme),
- 1 poids de 20 grammes (double déca-gramme),
- 2 poids de 10 grammes (déca-gramme),
- 1 poids de 5 grammes (demi-déca-gramme),
- 2 poids de 2 grammes (double gramme),
- 1 poids de 1 gramme,
- 1 poids de 1 demi-gramme,
- 1 poids de 20 centigrammes (double décigramme),
- 2 poids de 10 grammes (décigramme),
- 1 poids de 5 grammes (demi-déci-gramme),

- 1 poids de 2 grammes (double centi-gramme),
- 2 poids de 1 centigramme,
- 1 poids de 1 demi-centigramme,

*Ces poids seront en cuivre jaune fondu et massifs. Ils auront la forme d'un cylindre surmonté d'un bouton. Toutefois le poids, depuis et y compris le demi-gramme jusqu'au demi-centigramme, pourront être faits avec des lames d'argent, de platine ou de cuivre jaune minces et coupées carrément. Pour les saisir plus facilement, l'un des coins sera relevé.*

*Art. 2. Ils sont également tenus d'avoir, en tout temps, au moins deux balances à bras égaux, l'une particulièrement destinée à peser les multiples du gramme, sensible au décigramme; l'autre particulièrement destinée à peser le gramme et ses multiples, sensible à cinq milligrammes.*

*Art. 3. La vérification des poids et mesures employés par les pharmaciens ou toutes autres personnes autorisées à délivrer des médicaments aura lieu suivant les dispositions en vigueur sur la matière» (L'Avenir du Grand-Duché de Luxembourg, 25.5.1869).*

Voilà du pain sur la planche du vérificateur des poids et mesures.

## Epilogue

A l'exemple des Français, les commerçants grand-ducaux de persévérer dans l'emploi de leurs anciennes mesures «(.) dans le grand-duché de Luxembourg on continuera toujours à compter par aunes, chopes, livres, maltres, foudres etc... Pour l'aune, par exemple, nous voyons qu'à Luxembourg elle compte 60 centim., à Diekirch 65, à Ettelbrück 60, à Wiltz 75, à Vianden 60. De plus, en temps de foire on compte à Diekirch et à Ettelbrück l'aune 75 centimètres» (Luxemburger Wort, 18.5.1870).

Pour les pharmaciens et les médecins par contre, les mesures à l'ancienne appartenaient résolument aux «temp passati» à partir de 1869. ■

# Quatre lacs, une destination

*Etes-vous plutôt plage ou montagne ? Les deux ? Léman, Annecy, Bourget, Aiguebelette, les quatre lacs labellisés «Savoie Mont Blanc» dans les départements français de Savoie et Haute-Savoie sont la nouvelle destination coup de coeur. On vous dit pourquoi !*

*Evy Werber*



La Savoie et la Haute-Savoie ont toujours attiré les vacanciers. D'abord les curistes (à Evian-les-Bains, Thonon-les-Bains, Aix-les-Bains,...), ensuite les sportifs férus de glisse (Les Arcs, Val Thorens, Courchevel, La Clusaz, Megève, Les Gets, Morzine,...), la saison hivernale dominant largement - on s'en doute - l'estivale. Pourtant, les pays de Savoie possèdent de solides atouts pour devenir une destination phare de vos escapades en toutes saisons. Ces atouts ont pour nom Léman, Annecy, Bourget, Aiguebelette, quatre lacs où pratiquer sports nautiques, de montagnes ou aériens. Ou, plus simplement, pour ne rien faire, profiter du grand air et du spectacle invariablement saisissant des lacs de montagne.

## Le Léman, le plus majestueux

C'est le plus majestueux des quatre lacs, le plus grand aussi, voire le plus grand lac d'Europe centrale, presque une mer intérieure: 180 kilomètres au compteur pour en faire le tour, impressionnant ! Le Léman ressemble à un croissant coupé en deux : la partie supérieure c'est la Suisse,

l'inférieure la France. La frontière qui passe au milieu du Léman, sorte de trait d'union entre les deux pays, a le Rhône pour principal affluent et jouit d'un climat tempéré favorable. Voilà pour les présentations.

C'est à Evian, ville d'eau par excellence, au Royal Evian Resort plus exactement, que l'on pose bagage. Cet élégant 5 étoiles Palace a rouvert ses portes en juillet 2014 après une rénovation historique qui donne à voir d'impressionnantes fresques. Braquée sur le Léman, sa piscine à débordement cautionne à elle seule des journées de farniente.

Au départ d'Evian, on vous conseille vivement la visite du Château de Ripaille à Thonon-les-Bains. Au Moyen-âge, retraite du Duc de Savoie (Amédée VIII futur pape), aux 17<sup>e</sup> et 18<sup>e</sup> siècles couvent de chartreux, en 1900 propriété d'un grand industriel qui va en réinterpréter le style, Ripaille est actuellement géré par une Fondation qui organise visites et expos. Toujours sur le site de Ripaille, le château jouxte un domaine privé qui produit un vin AOC réputé et bien nommé Château de Ripaille. On vous laisse savourer le proverbe local: «Qui n'a pas vu Thonon ni Ripaille n'a

jamais rien vu qui vaille !»

Entre Genève et Evian, le bourg médiéval d'Yvoire «plus beau village de France» mérite également une halte. Il attire d'ailleurs chaque année 1 million de visiteurs tombés sous le charme des remparts et portes fortifiées. On flâne au gré de ruelles piétonnes fleuries, on bavarde avec l'un ou l'autre artiste et artisan d'art et surtout, on va découvrir le Jardin des Cinq Sens où plusieurs salons de verdure invitent à la découverte du monde végétal. Une promenade odorante, sensorielle et poétique jalonnée de 13.000 variétés de plantes. [www.ripaille.fr](http://www.ripaille.fr)



## Le Lac d'Annecy, le plus pur

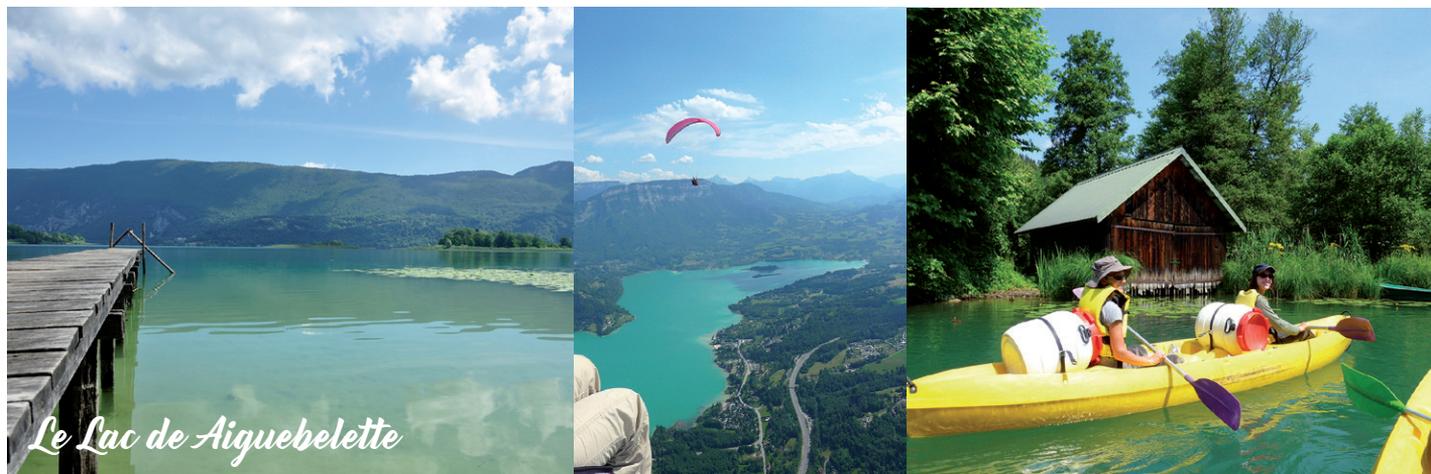
La piste cyclable sur les bords du lac d'Annecy est une des voies vertes les plus fréquentées de France. Construite sur le tracé de l'ancienne voie ferrée, elle permet aux cyclistes de parcourir les berges du lac et se poursuit ensuite sous la forme d'une véloroute jusqu'à Albertville. Pour 2020, la voie verte devrait s'étendre à tout le tour du lac - la boucle sera dès lors bouclée ! Cet itinéraire vert, on l'a emprunté en e-bike, en longeant des champs en fleurs et des villages croquignolets, avant de faire un petit plongeon dans le lac d'Annecy, aujourd'hui l'un des plus purs d'Europe. Mais il n'en fut pas toujours ainsi ! En '50, il était carrément asphyxié par les algues et un manque d'oxygène - la faute à la pollution agricole, chimique... Dans les années '60, à l'initiative d'une vraie prise de

conscience du maire d'Annecy, sont construits plus de 400 kilomètres de collecteurs d'eaux usées qui ceignent le lac et les acheminent vers une station d'épuration. Depuis, la ville a été récompensée par de nombreux prix, et le lac est devenu un modèle de propreté pour le monde entier. On y pêche des poissons fins tels la féra, les perches ou l'omble chevalier, à déguster dans les étoilés de la ville et de la région. Bref, le Lac Annecy, on adore, d'autant que le lac est indissociable de la ville. Une Venise des Alpes dont le centre est 100 % zone piétonne et revêt des atours chic, cosy et gourmands à souhait - on ne présente plus les pâtisseries contemporaines de Philippe Rigolot et les fromages de Pierre Gay ! Face au lac, s'impose l'Impérial Palace, un hôtel d'exception à la majestueuse façade Belle Epoque qui invite à se ressourcer sur les bords du lac bleu. Annecy la sérénissime.

## Le Lac du Bourget, le plus romantique

Le lac du Bourget, on l'aime pour la pêche notamment de l'Omble Chevalier en eau profonde. C'est également un merveilleux endroit de baignade. De nombreuses croisières proposent en effet une balade sur le Lac avec plongeon à hauteur de l'Abbaye cistercienne d'Hautecombe, véritable bijou d'architecture. Ici, le temps semble avoir suspendu son envol. Quel calme, à peine troublé par les prières de la Congrégation du Chemin Neuf qui poursuit dans ce lieu saint sa vocation d'accueil et de célébration des offices. Sous le charme, on l'est encore en visitant le petit village de Chanaz au bord du Canal de Savières, sorte de cordon ombilical entre Rhône et lac du Bourget. A Chanaz vivent quelque 500 habitants et attire plus de 150.000 touristes. C'est dire tout l'attrait de ce village médiéval sur-





*Le Lac de Aiguebelette*

nommé la «petite Venise savoyarde». Le mérite en revient aux nombreux artisans qui vivent ici et à la municipalité qui préserve la tranquillité des lieux en privilégiant les embarcations électriques et le tourisme qualitatif, en attestent les chaleureux chalets sur pilotis à la sortie du village. [www.123savoie.com](http://www.123savoie.com)

## Le Lac de Aiguebelette, le plus secret

Aiguebelette ? Comprenez: «Belles petites eaux» ! Et on confirme la beauté de ce lac ô combien ressourçant, de cette faune et flore aquatiques luxuriantes, de ces pittoresques hangars à bateaux, de ces petites maisons sur pilotis. Si le Lac d'Aiguebelette est le plus modeste en taille des quatre grands lacs de Savoie Mont Blanc, il se dévoile comme le plus préservé, le plus secret, le plus féérique tant ses eaux couleur vert émeraude lui donnent une dimension quasi surnaturelle. Le lac possède un écosystème remarquable qui garantit la qualité de l'eau, c'est dire s'il est fort apprécié des pêcheurs et des amoureux du silence, car ici les bateaux à moteur thermique sont tout bonnement interdits. Un lac d'une richesse inouïe qui renferme notamment des cités lacustres datant de l'âge de Bronze classées au patrimoine mondial UNESCO et que l'on peut survoler en parapente pour en admirer les reflets multiples. Magique Aiguebelette ! ■

### Où loger ?

#### A Evian: Hôtel Royal \*\*\*\*\* Palace

Fleuron de l'hôtellerie de luxe du Léman, l'hôtel Royal Evian a obtenu en novembre 2016 la confirmation du prestigieux label Palace dont il est l'unique détenteur en Haute- Savoie. [www.evianresort.com](http://www.evianresort.com)

#### A Annecy: Impérial Palace \*\*\*\*

Ce bâtiment emblématique de la Venise des Alpes fait partie du panorama des Annécien(ne)s. Un hôtel d'exception doté d'un spa depuis 2016. [www.hotel-imperial-palace.com](http://www.hotel-imperial-palace.com)

### Où manger ?

#### A Saint-Germain-la-Chambotte: Le Belvédère

Une vue panoramique à couper le souffle sur le Lac du Bourget ! [www.belvedere-la-chambotte.com](http://www.belvedere-la-chambotte.com)

### Sous le charme de...

#### Yvoire: Entre Genève et Evian

Ce bourg médiéval couronné du titre de «plus beau village de France» abrite le Jardin des Cinq Sens, une promenade odorante, sensorielle et poétique jalonnée de 13.000 variétés de plantes. [www.yvoiretourism.com](http://www.yvoiretourism.com), [www.jardin5sens.net](http://www.jardin5sens.net)

#### Chanaz: au bord du Canal de Savières, sorte de cordon ombilical entre Rhône et lac du Bourget.

Un village médiéval surnommé la «petite Venise savoyarde» ultra préservé par ses habitants et la municipalité. [www.123savoie.com](http://www.123savoie.com)

#### Les sites palafittiques du Lac d'Aiguebelette.

La cité lacustre datant de l'âge de Bronze est classée au patrimoine mondial UNESCO.

### Activités sportives...

Rando, paddle, kayak, canoë, parapente... Testez également l'Aquastepper, une planche pour « marcher sur l'eau » écologique et silencieuse. Plus d'infos: [www.savoie-mont-blanc.com](http://www.savoie-mont-blanc.com)

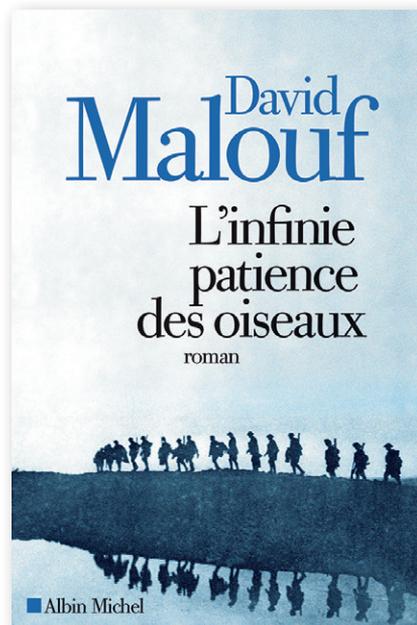
## Attention chef-d'oeuvre

*Traduit pour la première fois en français, L'infinie patience des oiseaux, signé par David Malouf, l'un des plus grands écrivains australiens contemporains, et publié il y a près de quarante ans, s'impose avec le temps comme un chef-d'oeuvre empreint de poésie et de lumière.*

Evyy Werber

Lorsqu'en 1914, Ashley Crowther revient en Australie, dans le Queensland, pour s'occuper de la propriété héritée de son père, il découvre un paysage merveilleux peuplé de bécasses, d'ibis et de martins-chasseurs. Il y fait également la connaissance de Jim Saddler, la vingtaine comme lui, passionné par la faune sauvage de l'estuaire et des marais. Au-delà de leurs différences personnelles et sociales, les deux jeunes hommes ont en commun un véritable amour de la

nature. Et ils partagent un rêve: créer un sanctuaire destiné aux oiseaux migrateurs. Loin de là, l'Europe plonge dans un conflit d'une violence inouïe. Celui-ci n'épargnera ni Jim, qui rejoint un camp d'entraînement à Salisbury, ni Ashley, envoyé à Armentières. Seul témoin de la parenthèse heureuse qui les a réunis, Imogen, une photographe anglaise amoureuse comme eux des oiseaux, saura-t-elle préserver le souvenir des moments exceptionnels qu'ils ont connus ? ■

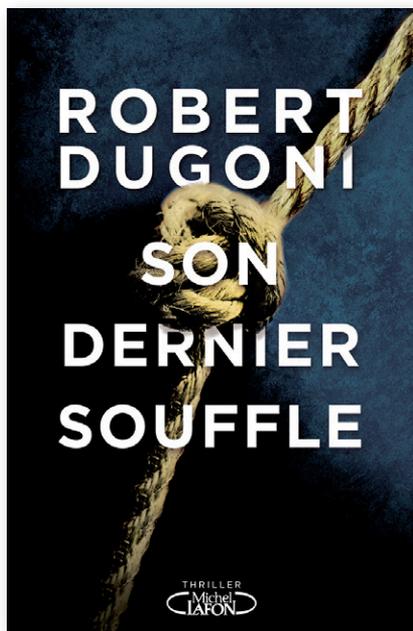


## Chasse au Cow-Boy

*Robert Dugoni est l'auteur de Murder One, finaliste du Harper Lee Award dans la catégorie «excellence littéraire». The Providence Journal l'a qualifié de «roi incontesté du thriller juridique». Suspense assuré !*

Tracy Crosswhite, détective à la criminelle, a repris son travail après le procès sensationnel de l'assassin de sa sœur. Encore marquée par cette épreuve, elle se trouve entraînée dans une enquête qui menace de mettre en danger sa carrière, voire sa vie.

Un tueur en série, baptisé le Cow-Boy, assassine des jeunes femmes dans des motels miteux du nord de Seattle. Après avoir reçu un message de menaces suggérant que le tueur pourrait s'en prendre à elle, Tracy est chargée de mettre la main sur le meurtrier. Les pistes sont minces, le nombre des victimes augmente, et elle soupçonne que la solution se trouve dans une enquête pour homicide vieille de dix ans, que personne, à commencer par son capitaine, Johnny Nolasco, ne



AVANTAGES  
**Semper**  
LUXEMBOURG

### GAGNEZ

> **Des romans, L'infinie patience des oiseaux, de David Malouf**

Merci aux éditions Albin Michel.

> **Des romans, Son dernier souffle, de Robert Dugoni**

Merci aux éditions Michel Lafon.

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

(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

souhaite rouvrir. Le Cow-Boy toujours en chasse, Tracy découvrira-t-elle des preuves qui permettront de l'arrêter, ou bien deviendra-t-elle sa prochaine victime ? ■



*Pour vos patients*

**Une sélection d'événements qui pourraient intéresser vos patients, en partenariat avec Letz be Healthy.**



**Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle**

Chaque mardi de 13h30 à 15h30  
Salle de conférence au 1<sup>er</sup> étage du site CHL Maternité

**Mardi 17 avril 2018**

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans

**Mardi 8 mai 2018**

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans

**Mardi 29 mai 2018**

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans



**Les animations de groupe de la Clinique du Diabète**

**Lundi 16 avril 2018**

Les bons choix alimentaires  
Mieux gérer les courses et les sorties au restaurant

**Loos alles eraus**

**Vendredi 20 avril à 20h00**

Spectacle de rap et de danse avec la participation des adolescents pris en charge par le Service National de Psychiatrie Juvenile  
Lieu: Rockhal/The Club  
Inscription souhaitée à: [contact@fondation-eme.lu](mailto:contact@fondation-eme.lu)

**Don de moelle osseuse**

**Mercredi 25 avril à 18h00**

Conférence «Stammzellspende - kleiner Eingriff, große Wirkung!»  
Lieu: Auditoire Hôpital Kirchberg

**Jeudi 26 avril de 10h00 à 17h00**

Stand d'information, de sensibilisation et d'inscription au registre des donneurs  
Lieu: Hôpital Kirchberg, Hall d'accueil

**Anévrisme de l'aorte abdominal Journée de dépistage 2018**

**Mardi 15 mai 2018**

Lieu: Hôpital Kirchberg, Auditoire  
Séance d'information suivie d'un examen échographique

Trois crénaux: 09h00 (en allemand), 11h00 (en français) et 14h00 (en allemand)

Participation sur inscription. Veuillez préciser la séance à laquelle vous souhaitez participer à l'adresse mail: [pascale.soisson@hopitauxschuman.lu](mailto:pascale.soisson@hopitauxschuman.lu) ou par téléphone à +352 2468 2006.

**13<sup>ème</sup> Journée d'étude de la Clinique Bohler**

**Vendredi 12 octobre 2018 de 8h30 à 17h00**

Thème: Environnement et santé: agir aujourd'hui pour les générations futures  
Lieu: Alvisse Parc Hôtel  
Inscriptions: [myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu](mailto:myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu)



**1.Hilfe am Kind - Crash-Kurs am 05.05**

In Itzig und Grosbous

**Workshop „Ernährung im Beikostalter“ am 08.05**

In Itzig

**«Stoffwëndelwelt - Wëndeltreff» am 17.04**

In Grosbous



**World family doctor day**

**Une Journée avec votre médecin**

**Samedi 19 mai 2018, de 11h00-16h00**

Repas sain et délicieux préparé par Lea Linster  
Lieu: Luxembourg, Place du Théâtre

She has **BRCAM** platinum-sensitive  
relapsed ovarian cancer.

**Lynparza**®  
olaparib  
capsules 50 mg

Can help her fight back.

Extended benefit for patients\*\* treated with Lynparza® as maintenance therapy<sup>1,2</sup>:

- ✓ 82% reduction risk of progression or death versus placebo (HR 0.18 - p<0.00001);
- ✓ Exceptional responders: 15% of patients still under treatment after 5 years.

**INFORMATIONS ESSENTIELLES** Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT** Lynparza 50 mg gélules. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque gélule contient 50 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Gélule. Gélule blanche, opaque, de taille 0, portant la mention "OLAPARIB 50 mg" et le logo AstraZeneca imprimé à l'encre noire. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial séreux de haut grade de l'ovaire, des trompes de Fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine avec une mutation du gène BRCA (germinale et/ou somatique) et qui sont en réponse (réponse complète ou réponse partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2 Posologie et mode d'administration** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. Les patientes doivent avoir une confirmation de mutation (germinale ou somatique) du gène de prédisposition au cancer du sein (BRCA) avant que le traitement par Lynparza soit initié. Le statut mutationnel BRCA doit être déterminé par un laboratoire expérimenté utilisant une méthode de test validée (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Les données sont limitées chez les patientes ayant des tumeurs avec une mutation du gène BRCA d'origine somatique (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Le conseil génétique pour les patientes porteuses de mutations du gène BRCA doit être effectué conformément aux réglementations locales. **Posologie** La dose recommandée de Lynparza est de 400 mg (huit gélules) prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 800 mg. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 8 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). Oubli d'une dose Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. **Adaptations de la dose lors d'effets indésirables** Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 'Effets indésirables'). La réduction de dose recommandée est de 200 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg). Si une nouvelle réduction finale de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 100 mg deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg) peut être alors envisagée. **Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant ou modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée d'olaparib est de 150 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 300 mg) avec un inhibiteur puissant du CYP3A, ou 200 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 400 mg) avec un inhibiteur modéré du CYP3A (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Patientes âgées** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans ou plus. **Insuffisance rénale** Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min) la dose recommandée de Lynparza est de 300 mg deux fois par jour (équivalent à une dose totale quotidienne de 600 mg par jour) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clairance de la créatinine ≤ 30 ml/min) du fait de l'absence de données chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique** Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère (classification de Child-Pugh A) sans ajustement de dose (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère, car l'efficacité et la sécurité n'ont pas été étudiées chez ces patientes. **Patientes non-caucasiennes** Les données cliniques disponibles chez les patientes non-caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4** Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. **Population pédiatrique** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescentes n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Lynparza est utilisé par voie orale. Compte tenu de l'effet de la nourriture sur l'absorption de l'olaparib, les patientes doivent prendre Lynparza au moins une heure après la prise de nourriture et s'abstenir de manger pendant de préférence au moins les deux heures suivantes. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Allaitement pendant le traitement et un mois après la dernière prise (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). **4.4 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité. Le traitement par l'olaparib en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTC AE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant de l'olaparib en monothérapie (≥ 10 %) étaient des nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspepsie, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses, une anémie, une neutropénie, une lymphopénie, une augmentation du volume corporeculaire moyen et une augmentation de la créatinine. **Liste tabulée des effets indésirables** Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie. Leur fréquence est présentée selon la classification CIOMS III (Council for International Organizations of Medical Sciences) des fréquences puis listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA et termes préférés. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies de la façon suivante : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000 à < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). Cette partie inclut uniquement les données provenant d'études terminées pour lesquelles l'exposition des patientes est connue. **Tableau 1** Liste tabulée des effets indésirables **Effets indésirables Classe de systèmes d'organes selon MedDRA Fréquence des effets indésirables tous grades CTC Fréquence des effets indésirables de grade CTC 3 et plus Affections du système immunitaire Fréquent Eruption cutanée<sup>a</sup> Peu fréquent Hypersensibilité<sup>a</sup>. Dermite<sup>a</sup> Troubles du métabolisme et de la nutrition Très fréquent Diminution de l'appétit Peu fréquent Diminution de l'appétit Affections du système nerveux Très fréquent Céphalées, Sensation vertigineuse, Dysgueusie Peu fréquent Douleur Sensation vertigineuse, Céphalées Affections gastro-intestinales Très fréquent Nausées, Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie Fréquent Douleur abdominale haute, Stomatite Fréquent Nausées, Vomissements, Diarrhée Peu fréquent Douleur abdominale haute, Stomatite Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent Fatigue (y compris asthénie) Fréquent Fatigue (y compris asthénie) Investigations Très fréquent Anémie (diminution de l'hémoglobine)<sup>b,c</sup>. Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)<sup>b,c</sup>. Lymphopénie (diminution des lymphocytes)<sup>b,c</sup>. Augmentation de la créatininémie<sup>b,c</sup>. Augmentation du volume corporeculaire moyen<sup>b,c</sup>. Fréquent Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)<sup>b,c</sup> Très fréquent Anémie (diminution de l'hémoglobine)<sup>b,c</sup>. Lymphopénie (diminution des lymphocytes)<sup>b,c</sup>. Fréquent Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)<sup>b,c</sup>. Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)<sup>b,c</sup> Peu fréquent Augmentation de la créatininémie<sup>b,c</sup> Eruption cutanée inclut les termes préférés suivants : éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation, érythème généralisé. Hypersensibilité inclut les termes préférés d'hypersensibilité et d'hypersensibilité médicamenteuse. Dermite inclut les termes préférés de dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante. <sup>a</sup> Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés. <sup>b</sup> Les diminutions étaient de grade CTC AE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes. <sup>c</sup> Augmentation du volume corporeculaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale). Les niveaux semblaient revenir à la normale après l'arrêt du traitement et ne semblaient pas avoir de conséquences cliniques. <sup>d</sup> Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane jusqu'à 23 % (en pourcentage par rapport à la valeur initiale), restant constante avec le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. Au départ, les événements indésirables de grade CTC 0 concernaient 90 % des patientes et ceux de grade CTC 1 concernaient 10 %. **Description d'effets indésirables sélectionnés** Les toxicités gastro-intestinales sont fréquemment rapportées lors d'un traitement par l'olaparib et sont généralement de bas grade (grade CTC AE 1 ou 2), intermittentes et peuvent être prises en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement concomitant (par exemple un traitement antiémétique). Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. L'anémie et les autres toxicités hématologiques sont généralement de bas grade (grade CTC AE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTC 3 et plus ont été rapportés. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniquement significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption ou une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire. **Population pédiatrique** Aucune étude n'a été menée chez les patientes pédiatriques. **Autres populations spéciales** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge > 75 ans) et les patientes non-caucasiennes. Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Belgique Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance EUROSTATION/Le Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: [www.afmps.be](http://www.afmps.be) e-mail: [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be) Luxembourg Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louigny – Allée Marconi L-2120 Luxembourg Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> 5. TITULAIRE DE LAutorisation de mise sur le marché AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède 6. NUMERO(S) D'Autorisation de mise sur le marché EU/1/14/959/001 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE Médicament soumis à prescription médicale 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE 07-2017 Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>.**

\*100% remboursé en milieu hospitalier et soumis à des conditions de remboursement spécifiques • \*\*BRCAM platinum-sensitive relapsed ovarian cancer patients  
1. Ledermann, J. et al. Lancet Oncol. 2014;15:852-861. • 2. Ledermann J. et al. Lancet Oncol 2016 Sept; 15(8): 852-61  
NS Approval ID 1020739 Revision date 11/2016

AVRIL 2018

**Lundi 23/04 à 19h**

**Conférence des Hôpitaux  
Robert Schuman**

Lieu: Auditorio de l'Hôpital Kirchberg  
Thème(s): Le Diabète de Type 2 – Quoi de neuf ?

Orateur(s): Dr D. de la Hamette  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu) - Valérie Duguet (2888-3331)

**Mardi 24/04 à 19h**

**Conférence Groupe Ortholux**

Lieu: Amphithéâtre de l'Hôpital Kirchberg

Thème(s): Le ressenti du patient

Orateur(s): Dr P. Devaquet  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu) - Valérie Duguet (2888-3331)



**Mercredi 25/04 de 13h à 14h**

**Séminaires du mercredi**

Lieu: Bibliothèque de la Kannerklinik

Thème(s): Consultation du voyage

Orateur(s): Dr Th. Van Trieu  
Info: [www.kannerklinik.chl.lu](http://www.kannerklinik.chl.lu)

**Mercredi 25/04 de 17h30 à 18h30**

**Congrès Académie  
luxembourgeoise de médecine,  
de kinésithérapie et des  
sciences du sport**

Lieu: Amphithéâtre du CHL  
Orateur: American Orthopaedic Society for Sports Medicine fellows  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

MAI 2018

**Mercredi 02/05 de 13h à 14h**

**Séminaires du mercredi**

Lieu: Bibliothèque de la Kannerklinik  
Thème(s): Workshop vaccination en pédiatrie

Orateur(s): Dr I. De La Fuente  
Info: [www.kannerklinik.chl.lu](http://www.kannerklinik.chl.lu)

**Jeudi 03/05 à 17h**

**Séminaire en Chirurgie  
générale et Urologie**

Lieu: Salle de staff de l'unité 30 au 3<sup>ème</sup> étage du CHL Centre

Thème(s): Pancréatite aiguë et chronique «rôle de la chirurgie»

Orateur: Dr J.S. Azagra  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

**Samedi 05/05 de 8h30 à 17h**

**Formation Alformec**

Lieu: Mondorf

Thème: 12<sup>e</sup> journée de médecine générale

Info: [www.alformec.lu](http://www.alformec.lu)

**Mardi 08/05 de 17h à 18h**

**Les mardis en neurosciences**

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre

Thème: Number processing and arithmetic in the bilingual brain

Orateur: Dr Ch. Schiltz  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

**Lundi 14/05 de 8h15 à 8h45**

**Chest Consensus Meeting**

Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHL

Thème: Sclérodémie et atteinte pulmonaire

Orateur: Dr G. Wirtz  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)



**Lundi 14/05 à 19h**

**Conférence des Hôpitaux  
Robert Schuman**

Lieu: Auditorio de l'Hôpital Kirchberg

Thème(s): Diagnostik und Therapie der tiefen Beinvenenthrombose

Orateur(s): Dr A. Bender  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu) - Valérie Duguet (2888-3331)

**Mardi 15/05 à 19h**

**Conférence Groupe Ortholux**

Lieu: Amphithéâtre de l'Hôpital Kirchberg

Thème(s): Bilan du traitement chirurgical des grandes déformations de la colonne vertébrale aux Hôpitaux Robert Schuman HRS

Orateur(s): Dr O. Ricart  
Info: [www.hopitauxschuman.lu](http://www.hopitauxschuman.lu) - Valérie Duguet (2888-3331)

**Mercredi 16/05 de 13h à 17h**

**Colloques médico-sportifs**

Lieu: Amphithéâtre CHL

Thème: Journée Kiné 2018

Organisé par SLKS (sport-kine.lu)  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

**Mardi 29/05 de 17h à 18h**

**Les mardis en neurosciences**

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre

Thème: Les adrénoleucodystrophies à l'âge adulte

Orateur: Dr F. Mochel  
Info: [www.chl.lu](http://www.chl.lu)

JUIN 2018

**Jeudi 07/06 à 17h****Séminaire en Chirurgie générale et Urologie**

Lieu: Salle de staff de l'unité 30 au 3<sup>ème</sup> étage du CHL Centre

Thème: Prise en charge des fistules post chirurgie oesogastrique

Orateur: Dr S. Makkai-Popa

Info: www.chl.lu

**Lundi 11/06 à 19h****Conférence des Hôpitaux Robert Schuman**

Lieu: Auditorio de l'Hôpital Kirchberg  
Thème(s): Cancer et personnes âgées, l'avis du gériatre

Orateur(s): Dr V. Mauron

Info: www.hopitauxschuman.lu - Valérie Duguet (2888-3331)

**Lundi 11/06 de 8h15 à 8h45****Chest Consensus Meeting**

Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHL

Thème: Bon usage des NOAC

Orateur(s): Dr S. De Wilde, Dr V. Schlessler

Info: www.chl.lu

**Mardi 12/06 de 17h à 18h****Les mardis en neurosciences**

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre

Thème: Licht, Schlaf, Neurodegeneration: ein Kammerspiel

Orateur: Pr N. Diederich

Info: www.chl.lu

**Mardi 12/06 à 19h****Conférence Groupe Ortholux**

Lieu: Amphithéâtre de l'Hôpital Kirchberg

Thème: Prothèse de hanche et genou avec le Robot MAKO: 2 ans d'expérience



Orateur(s): Dr P. Putzeys, Dr Ph. Wilmes

Info: www.hopitauxschuman.lu -

Valérie Duguet (2888-3331)

**Mercredi 13/06 de 13h à 17h****Colloques médico-sportifs**

Lieu: Amphithéâtre CHL

Thème: Ellebogenverletzungen im Sport

Orateur: Dr C. Grim

Info: www.chl.lu

**Mardi 26/06 de 17h à 18h****Les mardis en neurosciences**

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre

Thème: Videoseminar Bewegungstörungen

Orateur: Pr R. Krüger

Info: www.chl.lu

JUILLET 2018

**Mardi 10/07 de 17h à 18h****Les mardis en neurosciences**

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre

Thème: Traitement des troubles anxieux par la réalité virtuelle: Du laboratoire au cabinet

Orateur: Pr Ch. Pull

Info: www.chl.lu

SEPTEMBRE 2018

**Lundi 10/09 de 8h15 à 8h45****Chest Consensus Meeting**

Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHL

Thème: Bon usage des NOAC

Orateur(s): Dr S. De Wilde, Dr V. Schlessler

Info: www.chl.lu ■

N°101 - AVRIL 2018  
**Semper**  
LUXEMBOURG**Rédacteur en chef**

Dr Eric Mertens  
drmertens@dsb.lu

**Secrétaire de rédaction**

Françoise Moitroux  
fmoitroux@dsb.lu

**Directrice artistique**

Nathalie Ruykens  
nruykens@dsb.lu

**Rédaction web**

Céline Buldgen  
cbuldgen@dsb.lu

**Photographes Semper**

Luc Deflorenne, Michel Brumat

**Ont collaboré à ce numéro**

Dr Dehesbaye, Dr M. Gantenbein,  
Dr H. Kugener, Dr C. Leroy, Samuel,  
E. Werber

**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)



Les articles, photos, dessins et autres illustrations de la partie rédactionnelle de Semper ne comportent pas de publicité. Les mentions d'entreprises ou de produits figurent à titre documentaire. Les articles, photos et dessins ainsi que les opinions et les publicités sont publiés sous la seule responsabilité des auteurs ou annonceurs. Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont réservés pour tous pays.

**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

**Chargée de relations**

Micheline Legrand  
Tél. +32 475 306 3111  
mlegrand@dsb.lu

**Directeur général**

Dr Eric Mertens  
Tél. + 352 27 86 01 87  
drmertens@dsb.lu

# C'EST UNE BLAGUE?



# DÉTOX MINCEUR TRANSIT

Restaurez la balance de votre corps  
et retrouvez un transit idéal

“ Il y a un avant  
et un après **B.SLIM**® ”

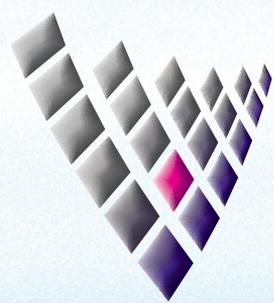
“ Entrez dans le monde  
**Diet World** et préparez-vous  
à ne plus pouvoir vous en passer.

”



DietWorld  
PRÉPAREZ-VOUS À NE PLUS POUVOIR VOUS EN PASSER

Disponible en pharmacie.

A graphic element for the Xarelto logo, composed of a grid of squares that tapers to the right. The squares are in shades of grey and purple, with one square in the lower-left area being a distinct magenta color.

**Xarelto**<sup>®</sup>  
rivaroxaban

**10**  
**years**  
**Generation Xarelto**<sup>®</sup>  
2008-2018