

Semper

LUXEMBOURG

RECHERCHE

Le LIH développe des molécules qui boostent la défense immunitaire contre le cancer

INTERVIEW DU MOIS



Dr Laurent Juncker
Gynécologue-Obstétricien

CONNEXION

Don de Moelle asbl: «Chaque donneur, chaque donneuse compte.»

MEETING

Prévenir et accompagner le burn-out en entreprise

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Le monoxyde carbonique mortel

daflon® 500

120
COMPRIMÉS



TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection

85%



74%

L'INSULINE BASALE EFFICACE PLUS DE 42 HEURES¹

DIMINUTION CONTRÔLÉE DU TAUX D'HbA_{1c}

Tresiba® 1 fois par jour :

- Réduction efficace du taux d'HbA_{1c}^{2,3}
- Réduction significative de 53% des hypoglycémies sévères nocturnes vs insuline glargine⁴
- Sécurité cardiovasculaire confirmée vs insuline glargine⁴
- Si besoin, possibilité d'adapter l'heure d'administration¹

70%



* Insuline glargine U100

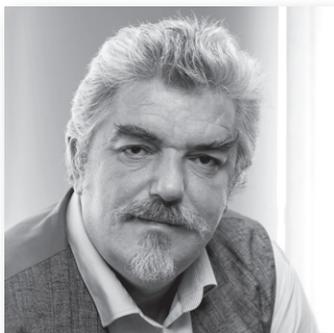


Tresiba® 100 unités/ml, solution injectable en stylo prérempli. **Composition** : Un stylo prérempli contient 300 unités d'insuline dégludec dans une solution de 3 ml. 1 ml de solution contient 100 unités d'insuline dégludec (ADN). **Forme pharmaceutique** : Solution injectable (FlexTouch®). Solution 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 détérim. 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 rapportés 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. **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

Mauvais genre



Nos voisins du sud ont décidément du mal avec le sexe et ses variantes.

Pour cesser «d’invisibiliser les femmes», de grands intellectuels (des deux sexes) ont en effet accouché (même les hommes) de conventions dites simples qu’elles (et ils) rêveraient de voir entrer dans la langue française.

La première est d’accorder en genre les noms de fonctions, grades, métiers et titres. Les entraîneuses et autres gigolettes apprécieront, mais que l’on me pardonne j’ai déjà du mal avec «auteure». Faut-il aussi anticiper la modernisation de l’église, ne plus supposer que Dieu est un homme et vénérer en alternance la Mère Toute-Puissante? Et au vu de la crise de la vocation, s’apprêter à... la curée?

Une autre est de ne plus mettre de majuscule de prestige à Homme, au sens d’être humain, et d’utiliser droits humains ou droits de la personne humaine plutôt que droits de l’Homme. On remarque que les prosélytes de l’asexualisation ne se sont pas encore penchés sur les droits de l’animale. Nous verrons bientôt les propriétaires de «toutoutes» envahir les pelouses interdites aux seuls chiens.

Enfin, dernière ânerie après le «point-milieu», la mairie de Paris qui veut remplacer les notions de père et mère dans les formulaires d’état-civil par la notion de «parent 1» et «parent 2». L’intention est louable et évidente, mais pourquoi diantre remplacer le burlesque du choix impossible pour les couples homosexuels par l’absurde du choix du rang, induisant de facto une autre notion de hiérarchie entre les parents?

Mais soit, réjouissons-nous car la langue française est bien faite: les imbéciles sont de tous les sexes, tous les genres et tous les bords politiques.

Dr Eric Mertens

«Seules deux choses sont infinies: l’Univers et la bêtise humaine. Mais en ce qui concerne l’Univers, je n’en ai pas acquis la certitude absolue.»

Albert Einstein



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

Format 150g



**Plus économique pour votre patient.
Avec remboursement depuis le 1er juillet 2017.**

Voltaren Emulgel	Prix public	Ticket modérateur
2% 100 g	23,31 €	13,99 €
2% 150 g	30,40 €	18,24 €

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Voltaren Emulgel Forte 2% gel. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notable: propylène glycol (50mg/g gel), butylhydroxytoluène (0,2mg/g gel). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gel. Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES: Adultes et adolescents de 14 ans et plus:** Traitement local symptomatique en cas de: inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations; formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies. **Seulement les adultes (de 18 ans et plus):** Traitement local symptomatique en cas de: affections rhumatismales inflammatoires localisées telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques et de la colonne vertébrale. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION: Adultes et adolescents de 14 ans et plus:** Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. **Enfants et adolescents de moins de 14 ans:** Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans. **Adolescents de 14 ans et plus:** Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. **Patients âgés (plus de 65 ans):** La dose habituelle peut être utilisée. **Mode d'administration:** Selon l'étendue de la zone à traiter: 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². Après l'application, se laver les mains à moins que les mains soient la zone à traiter. **Durée du traitement:** La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. **Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire:** la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. **Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus):** la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes n'ont pas améliorés ou s'ils sont détériorés après 1 semaine. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients ou à l'acide acétylsalicylique, ou à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). Ne pas appliquer sur une peau endommagée. Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. **EFFETS INDÉSIRABLES:** Les effets indésirables comprennent des réactions cutanées transitoires au site d'application. Dans des cas très rares des réactions allergiques peuvent se manifester. Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents en premier, avec la convention suivante: *très fréquent* ($\geq 1/10$), *fréquent* ($\geq 1/100$, $< 1/10$); *peu fréquent* ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); *rare* ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); *très rare* ($< 1/10.000$ y compris les cas isolés), *fréquence inconnue* (ne peut pas être estimé avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infestations:** Très rare: rash pustuleux. **Affections du système immunitaire:** Très rare: allergie (y compris des urticaires), œdème angio-neurotique, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très rare: asthme. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** Fréquent: rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit; Rare: dermatite bulleuse; Très rare: photosensibilité. Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu: **Affections gastro-intestinales:** Fréquence inconnue: douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna. **Affections du système nerveux:** Fréquence inconnue: céphalées, sensations de vertige. Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité. **Affections hépatobiliaires:** Fréquence inconnue: élévation des transaminases. Très rare: ictère, hépatite. **Affections du rein et des voies urinaires:** Très rare: insuffisance rénale et syndrome néphrotique. **Affections cardiaques:** Fréquence inconnue: Œdèmes périphériques et poussées hypertensives. **Affections hématologiques et du système lymphatique:** De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet). **Troubles généraux:** Fréquence inconnue: malaises généraux. Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement si elles ne disparaissent pas. **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: pour la 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, e-mail: adversedrugsreactions@fagg-afmps.be. Pour le Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE440422. **MODE DE DÉLIVRANCE:** Médicament non soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/2013; **Date d'approbation:** 11/2016. VOLT/0006/18. Rédigé le 04/18. Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.

Dans ce numéro

- 9 FLASH**
- p. 9** Electrothérapie: une nouveauté URGO
 - p. 9** Procoralan®: remboursement simplifié
 - p. 10** Tresiba®, Victoza® et Fiasp®: des résultats convaincants
LEADER: bénéfices cardiovasculaires du liraglutide
Fiasp®: l'insuline de plus en plus physiologique
- 12 ACTU**
- MST et risques du soleil
 - LUXPHA: conférence-débat inaugurale
- 14 FOCUS**
- Dr Steve Huijnen**
Entresto®: une chance en plus pour le patient insuffisant cardiaque
- 17 RECHERCHE**
- De l'idée de recherche à la conception d'un traitement
 - Le LIH développe des molécules qui boostent la défense immunitaire contre le cancer
- 19 CONNEXION**
- Don de Moelle asbl:
«Chaque donneur, chaque donneuse compte.»
- 22 MEETING**
- Prévenir et accompagner le burn-out en entreprise
- 26 HISTOIRE**
- Le monoxyde carbonique mortel
- 30 INTERVIEW DU MOIS**
- Dr Laurent Juncker**
The right man at the right place !
- 34 EVASION**
- Quand «cépages» rime avec «voyages»
- 37 CONCOURS**
- 
Prince Lestat et l'Atlantide,
d'Anne Rice

Mon nom est Otto Gross,
de Marie-Laure de Cazotte
- 38 POUR VOS PATIENTS**
- 40 AGENDA**
- 42 LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**
- Nous les gynécos



Retrouvez sur 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

Le LIH développe des molécules qui boostent la défense immunitaire contre le cancer



Des chercheurs du *Luxembourg Institute of Health* (LIH) ont développé des molécules innovantes, inspirées de composés biologiques, qui pourraient être utilisées pour le traitement du cancer.

17-18

The right man at the right place !



Depuis le 15 août 2017, le Dr Laurent Juncker, gynécologue-obstétricien, occupe le poste de Directeur Médical du Pôle Femme Mère Enfant (PFME) des Hôpitaux Robert Schuman (HRS).

30-32



19-20

Don de Moelle asbl: «Chaque donneur, chaque donneuse compte.»

L'association Don de Moelle s'est donné pour mission de sensibiliser, informer, promouvoir et supporter toute initiative qui a trait au don de moelle osseuse.



Quand «cépages» rime avec «voyages»

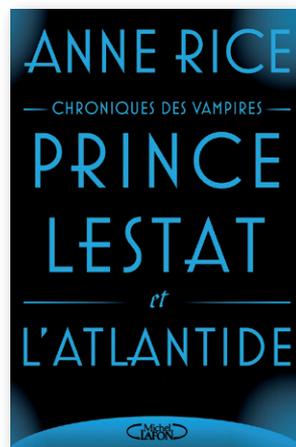
Même si la Bible décrit Noé comme le premier vigneron, les origines de ce breuvage, initialement destiné aux besoins du culte, remontent à plusieurs millénaires avant celui-ci.

34-36



Concours

Semper Luxembourg vous offre des romans, *Prince Lestat* et *l'Atlantide*, d'Anne Rice, et *Mon nom est Otto Gross*, de Marie-Laure de Cazotte.



37

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



Avec ELIQUIS[®], 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: ¹⁻³

- 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[®] 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[®]. **Date de préparation:** Septembre 2017. **Code matériel:** 432BE17PR07763/170990. 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 \geq 75 ans; hypertension artérielle; diabète; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA \geq 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 \geq 80 ans, poids corporel \leq 60 kg, ou créatinine sérique \geq 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 \geq 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 \geq 1,5 mg/dL (133 micromoles/L) associée à un âge de \geq 80 ans ou un poids corporel \leq 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 \geq 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 intraoculaires 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 (\geq 1/10); fréquent (\geq 1/100 à $<$ 1/10); peu fréquent (\geq 1/1 000 à $<$ 1/100); rare (\geq 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



Electrothérapie: une nouveauté URGO

Les laboratoires URGO lancent URGO douleurs, le 1^{er} patch d'électrothérapie pré-programmé vendu en pharmacie. Une innovation dans la technologie médicale à domicile.

Utilisée notamment par les kinésithérapeutes, la technologie TENS (Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation) a pour but d'agir sur une zone douloureuse via des courants électriques de faible tension.

Le patch agit sur les fibres nerveuses de la zone douloureuse en bloquant la transmission de la douleur vers la moelle épinière et le cerveau. Il stimule également la production d'endorphines.

Les avantages du patch d'électrothérapie URGO:

- Simple d'utilisation: préprogrammé, à l'intensité réglable (15 niveaux)
- Efficacité immédiate
- Réutilisable: jusqu'à 60 utilisations
- Douleurs articulaires chroniques ou aiguës
- Névralgies
- Douleurs musculaires ou tendineuses traumatiques ■



INTERVIEW DU MOIS



Dr Laurent Juncker

GYNÉCOLOGUE-OBSTÉTRICIEN,
DIRECTEUR MÉDICAL DU PÔLE
FEMME MÈRE ENFANT (PFME) DES
HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN (HRS)

Il l'a dit:

«Notre défi actuel est d'offrir une meilleure visibilité du Pôle Femme Mère Enfant aux étudiants en médecine et en soins infirmiers pour susciter des vocations de gynécologue, pédiatre ou de sage-femme.»

...A LIRE EN PAGE 30

Procoralan®: remboursement simplifié

SERVIER Luxembourg souhaite vous communiquer une information importante concernant la spécialité PROCORALAN®: la procédure de remboursement de PROCORALAN® a été simplifiée.

Depuis le 1^{er} avril 2018 le remboursement ne nécessite plus de formulaire de demande initiale; il est accordé automatiquement. Le remboursement reste fixé à hauteur de 80%.

Pour rappel, les prescriptions peuvent être effectuées tant par un médecin spécialiste que par un médecin généraliste.



Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

Tresiba[®], Victoza[®] et Fiasp[®]: des résultats convaincants

Le 28 février dernier, les laboratoires Novo Nordisk organisaient à l'Hôtel Parc Alvisse une soirée scientifique sur les avancées dans le diabète. Au programme bien sûr les produits phares de l'arsenal thérapeutique que sont Tresiba[®], Victoza[®] et Fiasp[®], nouvelle insuline ultra-rapide. Pour présenter les données, la multidisciplinarité était à l'honneur.

C'est en effet au Dr Frédéric Dadoun qu'est revenue la mission - parfaitement maîtrisée comme à l'accoutumée - de résumer les résultats de l'étude DEVOTE, tandis que le Dr Christian Schmit, généraliste largement investi dans les formations en diabétologie, traitait des enseignements de l'étude LEADER. Enfin, le Professeur Nicolas Paquot (CHU de Liège) était invité pour faire le point sur Fiasp[®], la «faster aspart».

DEVOTE: l'innovatrice

Nous avons déjà eu l'occasion d'aborder dans nos colonnes la place de l'insuline dégludec (Tresiba[®]) dans l'arsenal du diabétologue, ainsi que les atouts

mis en évidence par l'étude DEVOTE, à savoir la sécurité cardiovasculaire et la diminution du risque d'hypoglycémie. Et comme l'a rappelé le Dr Dadoun, l'étude DEVOTE brille à plus d'un titre. C'est en effet la première fois que l'on compare deux insulines basales - l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine, dans la foulée de l'obligation imposée par la FDA, puis par l'EMA, de démontrer la sécurité cardiovasculaire pour tout nouveau produit utilisé en diabétologie.

Et l'étude a montré cette non-infériorité sur le plan de la sécurité cardiovasculaire, puisque DEVOTE conclut à une différence non significative en termes de survenue d'événements,

c'est-à-dire le composite classique du critère principal (décès de causes cardiovasculaires, infarctus du myocarde non-fatal, ou AVC non-fatal).

Contrôler la glycémie de façon sûre

Mais une fois cette sécurité démontrée, c'est évidemment au contrôle glycémique que l'on s'intéresse. Et en la matière également, l'étude DEVOTE a montré que par rapport à l'insuline glargine, l'insuline dégludec peut se targuer de résultats remarquables (voir encadré).

Comme l'a rappelé le Dr Dadoun, ces données sont particulièrement importantes, car les hypoglycémies sévères ont été associées à une augmentation des complications majeures et de la mortalité toutes causes confondues, et ce dans un grand nombre d'études de premier plan.

Et le Dr Dadoun de conclure que:

- DEVOTE confirme la sécurité cardiovasculaire de l'insuline dégludec par rapport à l'insuline glargine U100;
- la réduction du risque d'hypoglycémie sévère observée dans l'étude DEVOTE confirme le bénéfice en

LEADER: bénéfices cardiovasculaires du liraglutide

S'il est un généraliste bien placé pour parler de diabétologue, c'est le Dr Christian Schmit. En effet, titulaire d'un D.U. en diabétologie délivré par l'Université de Strasbourg, le Dr Schmit est également membre fondateur du comité de la Société Luxembourgeoise de Diabétologie, et membre du comité de la Maison du Diabète.

L'étude LEADER est elle aussi née de l'obligation d'évaluer la sécurité cardiovasculaire de tous les nouveaux antidiabétiques, imposée par la FDA après les inquiétudes sur le risque cardiovasculaire des antidiabétiques de la classe des thiazolidinediones. Depuis, les études ont livré des résultats contrastés, avec pour certaines une absence d'effet cardiovasculaire, pour d'autres un risque potentiel d'insuffi-

sance cardiaque et à l'inverse, pour les plus heureuses, d'un effet protecteur au niveau cardiovasculaire.

Et c'est le cas pour l'étude LEADER et l'analogue du GLP-1 liraglutide (Victoza[®]), qui a diminué de 13% le risque d'événement cardiovasculaire majeur, et notamment de 22% le risque de décès de cause cardiovasculaire, chez des diabétiques de type 2 à haut risque.

L'étude LEADER a inclus 9.340 diabétiques de type 2, de deux groupes:

- soit âgés de 50 ans ou plus, avec une maladie cardiovasculaire avérée;
- soit âgés de 60 ans ou plus, avec des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire.

Le liraglutide 1,8 mg était comparé à un placebo, en plus d'un traitement antidiabétique optimal. ■

DEGLUDEC VERSUS INSULINE GLARGINE U100:

- Contrôle glycémique:
 - non-infériorité en termes de réduction de l'HbA1c
 - glycémie à jeun: 39,9 mg/dl versus 34,9 mg/dl
- Dose totale d'insuline similaire entre les bras de traitement.
- Risque d'hypoglycémies:
 - réduction significative de 40% des hypoglycémies sévères
 - incidence significativement plus faible (27%) des hypoglycémies sévères
 - réduction significative de 53% des hypoglycémies sévères nocturnes

terme d'hypoglycémie observé dans BEGIN et SWITCH;

- l'hypoglycémie étant associée au risque de complications cardiovasculaires et de décès chez les patients diabétiques, éviter les hypoglycémies pourrait permettre de réduire le risque de ces complications et la mortalité globale. ■

LEADER: bénéfice cardiovasculaire de Victoza®

- Le critère primaire de l'étude, composite du risque de décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal et accident vasculaire cérébral (AVC) non fatal, a été diminué de 13%.
- Le risque de décès cardiovasculaire était quant à lui baissé de 22% et les décès toutes causes confondues de 15%.
- Le liraglutide a diminué de 12% le risque d'infarctus non fatal et de 11% le risque d'AVC non fatal.
- Le risque d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, était diminué de 13% sous liraglutide.

Fiasp®: vers l'insuline physiologique

Comme l'a rappelé le Pr Nicolas Paquot (Université de Liège), il est de mieux en mieux établi que la glycémie postprandiale est plus fortement corrélée à l'HbA1c que la glycémie à jeun. C'est aussi un paramètre majeur pour la satisfaction des patients quant au contrôle de leur diabète.

Il est donc cohérent de chercher à atteindre une insuline «ultra-rapide» mimant aussi parfaitement que possible la sécrétion physiologique de l'insuline. C'est ce que réalise Fiasp®, avec une nouvelle formulation de l'insuline aspart, incluant l'ajout de niacinamide (visant à modifier l'absorption) et de L-arginine (ajoutée pour la stabilité).

Grâce à ces deux modifications, par rapport à l'insuline aspart, la «faster aspart» Fiasp® permet d'obtenir:

- une vitesse d'apparition dans la circulation deux fois plus rapide;
- une exposition deux fois plus élevée à l'insuline dans les 30 premières min.;
- une action de l'insuline augmentée de 74% dans les 30 premières min.

Étudiée dans le diabète de type 1 et de type 2

Fiasp® a été étudiée par les études ONSET 1, dans le diabète de type 1, et ONSET 2, dans le diabète de type 2. ONSET 1 a montré que la «faster aspart» améliorerait effectivement le contrôle glycémique dans le diabète de type 1, avec notamment une non-infériorité versus insuline aspart confirmée après 26 semaines et une réduction statistiquement améliorée de l'HbA1c, maintenue à 52 semaines, et ce sans différence significative en termes d'hypoglycémies, et avec un profil de sécurité globale

semblable. On note également une différence significative sur la glycémie post-prandiale à 1 heure et à 2 heures, un bénéfice très important vu qu'il s'agit de l'objectif numéro 1 d'une insuline ultra-rapide.

ONSET 2 a montré des résultats assez comparables dans le diabète de type 2, où la «faster aspart» a amélioré le contrôle glycémique des patients précédemment sous insuline basale seule, avec une non-infériorité sur le plan de l'HbA1c.

En outre, le «meal test» a montré une amélioration significative de la glycémie après une heure par rapport à l'insuline aspart, avec une réduction de 10,6 mg par dl (IC 95%: -19,6;-1,7).

Et ce, une fois encore, sans différence significative en termes d'hypoglycémies, et avec un profil de sécurité globalement similaire. ■

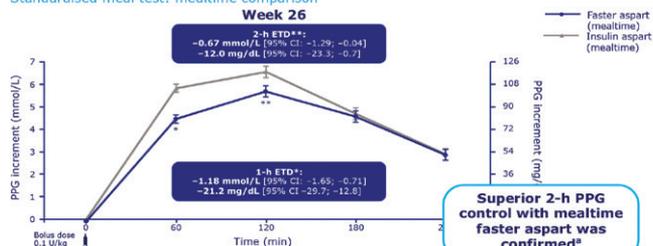
À RETENIR

Pour le Pr Paquot, Fiasp® s'inscrit dans les objectifs visés par le développement d'une insuline «meal-time», grâce à son absorption plus rapide après injection, son action plus rapide, et son potentiel de réduction de la glycémie précoce.

Dr R. Dehesbays,
d'après les présentations des
orateurs et la revue des publications.

onset 1: PPG increment at week 26

Standardised meal test: mealtime comparison



WORLD FAMILY DOCTOR DAY

19.05.2018

Luxembourg

Place du Théâtre



UNE JOURNÉE AVEC VOTRE MÉDECIN

**FAMILY DOCTORS - LEADING THE WAY TO BETTER HEALTH
40 YEARS OF ALMA-ATA**

12H00-14H00

**REPAS SAIN ET DÉLICIEUX
PRÉPARÉ PAR LEA LINSTER**



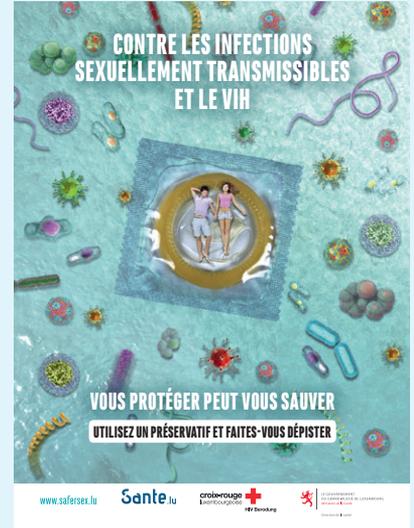
Prévention

MST et risques du soleil

Le Ministère de la Santé souhaite rappeler deux priorités de prévention bien de saison à la veille des grandes vacances: la prévention des infections sexuellement transmissibles et du VIH, d'une part, et la nécessaire protection vis-à-vis du soleil, d'autre part.

Ces deux initiatives sont particulièrement bien pensées. En effet, au vu des chiffres peu réjouissants observés, il était urgent de rappeler, comme dans d'autres pays, l'importance de la protection contre le VIH et les autres MST (et donc évidemment du préservatif), et d'encourager aussi les patients à se faire dépister. Une campagne de sensibilisation démarrera donc dans les prochaines semaines.

Quant aux dangers du soleil, peu de personnes le savent, mais au Luxembourg en 2007, le cancer de la peau (incluant les mélanomes) a atteint 236 personnes et 9 personnes sont décédées des suites de cette maladie. Il s'agit ainsi du 3^e cancer le plus fréquent chez l'homme (139 cas) et chez la femme (97 cas) chez la femme. Or, dépisté et traité à un stade peu avancé, même le méla-



nome a aujourd'hui de bonnes chances de guérison.

Dans les deux cas, chaque professionnel de la santé a évidemment son rôle d'information et d'éducation à jouer vis-à-vis des patients. ■

Save the date

LUXPHA: conférence-débat inaugurale

A l'occasion de son lancement officiel, la Luxembourg Public Health Association (LUXPHA) invite tous les professionnels de la santé à une conférence-débat inaugurale qui se tiendra le mercredi 6 juin à partir de 15h30 à l'auditoire du CHL.

Programme:

15h30: Accueil

16h00: Présentation de l'état de la santé au Luxembourg

16h30: Enjeux de santé publique en Europe et pistes pour une stratégie nationale au Luxembourg par le Professeur Fred Paccaud, Professeur honoraire à l'Institut universitaire de médecine sociale et préventive de la Faculté de biologie et médecine, Université de Lausanne, Suisse.

17h30: Débat et échange avec les participants de la conférence.

18h30: Cocktail

Vous pouvez d'ores et déjà manifester votre intérêt auprès de Madame Aline Lecomte (aline.lecomte@lih.lu).



2018

HEART MEETS BRAIN

SERVICES DE NEUROLOGIE ET DE
CARDIOLOGIE ET MALADIES-VASCULAIRES

DATE : SATURDAY 9TH JUNE 2018

LOCATION : AMPHITHEATER CHL CENTRE

SESSION I Chair : Dr J.C. Beissel (Luxemburg), Dr M. Reiff (Luxemburg)

8H55 RECEPTION

9H05 Welcome

9H10 Patent foramen ovale closure - pros and cons

9H25 Technique of patent foramen ovale closure and experience in Luxemburg

9H45 Update hyperlipidaemia and arterial hypertension

10H20 Presentation of the self-help group Blëtz

10H30 COFFEE

Prof. Dr **Dirk W. Droste** (Luxemburg)

Prof. Dr **Dirk W. Droste** (Luxemburg)

Dr **B. Pereira** (Luxemburg)

Prof. Dr **S. Weiner** (Trier)

Mme **C. Keller** (Luxemburg)

SESSION II Chair : Prof. Dr M. Maschke (Trier), Dr. R. J. Metz (Luxemburg)

11H05 Carotid artery stenosis : surgery, stent or best medical treatment ?

11H40 Detection of AF after stroke and NOACS

12H15 Discussion

12H30 LUNCH

Prof. Dr **D. Ockert** (Trier)

Dr **L. Groben** (Luxemburg)

Dr **J.C. Beissel** (Luxemburg),

Dr **R. J. Metz** (Luxemburg)

Registration : <https://www.chl.lu/fr/agenda/heart-meets-brain-2018> **Free entrance** - Please use the parking of the CHL
Invited are : cardiologists, neurologists, general practitioners, and other doctors, nurses, therapists, members of Blëtz, and all other interested people, also without a medical background.

Supported by : Bayer Healthcare | BMS | Boehringer Ingelheim | Daiichi-Sankyo | MSD | Pfizer | Sanofi | Servier | Ratiopharm



CHL

Centre Hospitalier de Luxembourg
CENTRE

4, rue Ernest Barblé L-1210 Luxembourg
Tél : +352 44 11 11 www.chl.lu

 **Krankenhaus der
Barmherzigen Brüder Trier**

 **BLëTZ**
Luxemburger Gesellschaft für
Betroffene einer Gehirnerkrankung

 **SOCIETE LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE**

 **SLN**
Société Luxembourgeoise de Neurologie



Entresto®: une chance en plus pour le patient insuffisant cardiaque

Depuis plus de dix ans, on n'avait pas connu d'avancée spectaculaire dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Aujourd'hui, enfin, l'étude PARADIGM-HF¹ démontre que Entresto® (sacubitril valsartan) permet, chez des patients insuffisants cardiaques bénéficiant déjà d'un traitement de fond optimal par énalapril, d'obtenir une réduction de 20% de la mortalité et une diminution de 21% des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Nous faisons le point avec le Dr Steve Huijnen (Groupe Cardiologique Kirchberg).



L'étude PARADIGM-HF marque-t-elle un jalon dans le traitement de l'insuffisance cardiaque?

Dr Huijnen: Il s'agit clairement d'un résultat spectaculaire, obtenu dans le cadre d'une étude bien conduite, portant sur plus de 8000 patients. C'est d'ailleurs la raison pour laquelle l'étude a été interrompue après vingt-sept mois afin de ne pas priver les patients de l'efficacité du traitement.

Qui sont les patients concernés?

Dr Huijnen: Dans l'étude PARADIGM-HF, 70% des patients étaient des patients NYHA II, donc des patients que l'on peut considérer comme stables. C'est clairement à ces patients NYHA II, symptomatiques mais stables, que nous devons proposer un traitement par Entresto®, car le bénéfice s'estompe pour les stades NYHA III-IV.

L'erreur serait en effet de croire qu'il s'agit d'un médicament réservé à l'insuffisance cardiaque réfractaire, terminale, en bas débit sévère ou présentant une congestion hépatique ou pulmonaire sévère. En revanche, un patient qui passe d'un stade III à un stade II moyennant un traitement optimal retirera un bénéfice important de la mise sous Entresto®.

Quelle est votre propre expérience avec Entresto®?

Dr Huijnen: Nous avons aujourd'hui plus d'une année d'expérience avec Entresto®, sur une cinquantaine de patients au sein de notre groupe de cardiologie, et nous sommes extrêmement satisfaits du résultat. En une année, nous ne pouvons tirer de conclusions statistiquement significatives, mais nous constatons que les patients traités semblent moins sujets aux hospitalisations. Sur le plan clinique, les patients se disent moins dyspnéiques. En termes de précautions, il faut être attentif au risque d'hypotension vu que le traitement associe deux principes actifs ayant une action sur la tension artérielle. Nous n'observons toutefois aucun souci si le patient est normotendu au départ, comme l'étaient d'ailleurs les patients de l'étude PARADIGM-HF.

Vous avez insisté sur le fait qu'il ne faut pas attendre que le patient soit en stade NYHA III-IV pour envisager le traitement par Entresto®.

Dr Huijnen: Il appartient au médecin de bien connaître l'étude, et ses critères d'inclusion, afin de choisir le patient apte à répondre au mieux au traitement. Nous devons en effet respecter

l'indication, à savoir un patient symptomatique malgré un traitement optimal, incluant un IEC (ou un sartan). Si le patient reste symptomatique malgré ce traitement, au vu des effets démontrés sur la mortalité, nous devons proposer Entresto® aux patients entrant dans les critères. Il faut aussi insister sur la titration. Trop de patients sont vus avec de micro-doses d'Entresto®: le fait de ne plus avoir de formulaire est une bonne chose pour l'accès au traitement et la diminution de la charge administrative, mais oblige le médecin d'être encore mieux informé.

Quel est votre message pour les confrères généralistes?

Dr Huijnen: Les généralistes dont le patient est placé sous Entresto doivent se rappeler qu'Entresto® contient une molécule bien connue, le valsartan, dont la biodisponibilité est augmentée par le sacubitril, ce qui explique les dosages au sein de l'association. Il faut aussi savoir que les IEC sont contre-indiqués avec Entresto®, et ne doivent donc pas être ré-introduits ou introduits.

Il faut aussi insister sur l'augmentation potentielle de la BNP (et non de la proBNP) lors d'un traitement. Une



«L'insuffisance cardiaque doit aujourd'hui être considérée comme une maladie chronique. Elle n'est pas curable mais elle peut être stabilisée. Dans ce cadre, Entresto® est le premier traitement, depuis l'ère des IEC, à avoir démontré une réduction de la mortalité et des réhospitalisations pour insuffisance cardiaque. Il s'agit véritablement de donner une chance de plus au patient.»

valeur de BNP majorée sous traitement n'est donc pas un marqueur d'aggravation de l'insuffisance cardiaque chez ces patients !

Mais il est également important que les généralistes connaissent le produit afin de penser à nous adresser les patients qui pourraient en bénéficier: les patients insuffisants cardiaques symptomatiques, avec une dyspnée à l'effort, avec ou sans oedèmes, avec une frac-

tion d'éjection diminuée (35%), malgré un traitement optimal. L'enjeu est en effet, par rapport au traitement de référence par énalapril, de diminuer la mortalité et le risque de réhospitalisation, et donc d'améliorer la survie et la qualité de vie du patient. ■

Dr Eric Mertens, d'après un entretien avec le Dr Steve Huijnen

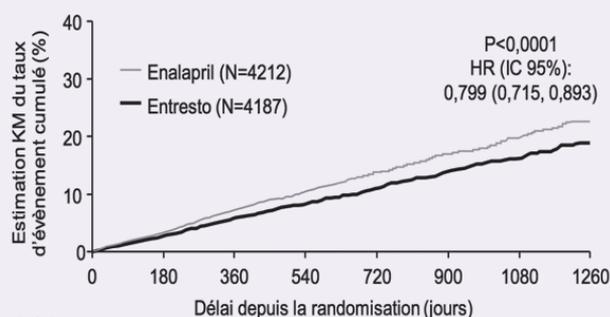
Ref.: 1. McMurray J et al. NEJM 2014; 371 (11): 993-1004

PARADIGM-HF: SYNOPSIS

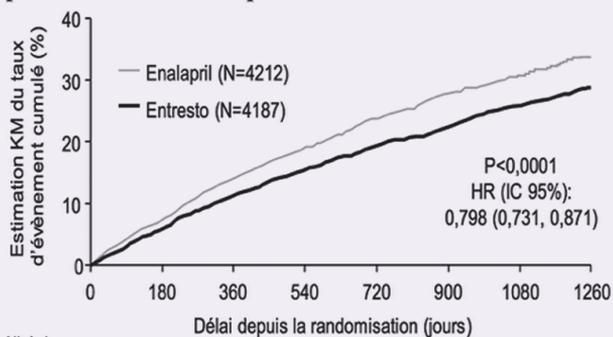
PARADIGM-HF était une étude multinationale, randomisée, en double aveugle, comparant Entresto® à l'énalapril chez 8 442 patients, en plus de la thérapie recommandée contre l'insuffisance cardiaque, chez des patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque chronique de classe II-IV de la NYHA avec réduction de la fraction d'éjection (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] \leq 40%, amendée plus tard à \leq 35%). Le critère d'évaluation principal était un critère composite regroupant les décès d'origine cardiovasculaire (CV) ou les hospitalisations pour insuffisance cardiaque (IC). Les patients ayant une PAS < 100 mmHg, une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²) et une insuffisance hépatique sévère étaient exclus au moment de la sélection et par conséquent n'ont pas été étudiés. Avant inclusion dans l'étude, les patients étaient traités de façon optimale par un traitement de référence comprenant des IEC/ARA II (> 99%), des bêta-bloquants (94%), des antagonistes de l'aldostérone (58%) et des diurétiques (82%). La durée médiane du suivi était de 27 mois et les patients ont été traités pendant une période maximale de 4,3 ans. Entresto® s'est avéré supérieur à l'énalapril en réduisant le risque de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque. La réduction du risque relatif de 20% par rapport à l'énalapril a été observée précocement et s'est maintenue pendant toute la durée de l'essai de façon cohérente et homogène dans l'ensemble des sous-groupes pré-déterminés.

Source: RCP Entresto® (Agence Européenne du Médicament)

Délai de survenue des décès d'origine CV dans PARADIGM-HF



Délai de survenue du 1^{er} décès d'origine CV ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque dans PARADIGM-HF

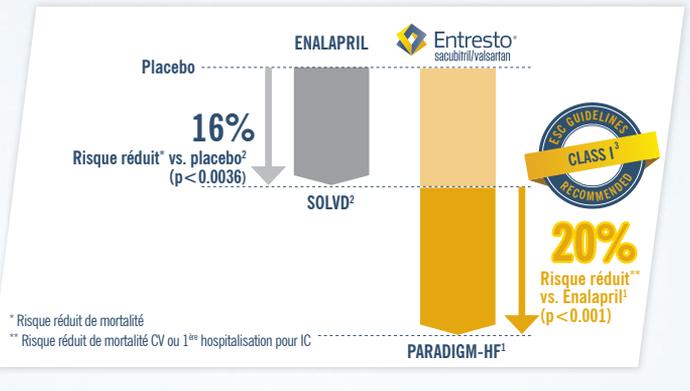


AGIR SUR LE COEUR, AGIR SUR LA VIE!



▼ Ce médicament est composé de 24,3 mg de sacubitril et 25,7 mg de valsartan (sous forme de complexe sodique) par comprimé. Dimensions approximatives de la face avant et « L1 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 15,1 mm x 6,0 mm***. Indications thérapeutiques : Entresto est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (voir rubrique 5.1). **Posologie** : La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] \leq 95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt d'Entresto est recommandé. Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAI) et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). Compte tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARAII, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour d'Entresto et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3-4 semaines) sont recommandées chez ces patients. Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie $>$ 5,4 mmol/l ou une PAS $<$ 100 mmHg (voir rubrique 4.4). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg. Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'angioedème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC. Le valsartan contenu dans Entresto a une meilleure bioéquivalence que le valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés. En cas d'oubli d'une dose d'Entresto, le patient doit prendre sa prochaine dose au moment habituel. **Populations particulières** : **Patients âgés** : La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient âgé. **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Débit de Filtration Glomérulaire [DFGe] de 60-90 ml/min/1,73 m²). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m²). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe $<$ 30 ml/min/1,73 m²), Entresto doit être administré avec précaution et une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour est recommandée. Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration d'Entresto n'est pas recommandée. **Insuffisance hépatique** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Entresto doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la dose initiale recommandée est de 24 mg/26 mg deux fois par jour. Entresto est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité d'Entresto chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. **Contre-indications** : Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante d'IEC. Entresto ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC. Antécédent d'angioedème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARAII. Angioedème héréditaire ou idiopathique. Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'isaliscrien chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe $<$ 60 ml/min/1,73 m²). **Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase**. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse. **Effets indésirables**. **Résumé du profil de tolérance** : voir notice complète. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Entresto ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Des angioedèmes ont été rapportés chez les patients traités avec Entresto (voir description des effets indésirables spécifiques). La sécurité d'Entresto chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été évaluée dans l'étude pivot de phase III PARADIGM-HF, qui a comparé des patients traités par Entresto 97 mg/103 mg deux fois par jour (n = 4 203) à l'énalapril 10 mg deux fois par jour (n = 4 229). Les patients randomisés dans le groupe Entresto ont été traités pendant une durée médiane de 24 mois ; 3 271 patients ont été traités pendant plus d'un an. Dans l'étude PARADIGM-HF, les patients étaient précédemment traités avec des IEC et/ou ARAII et devaient compléter des périodes de présélection séquentielles avec l'énalapril et Entresto (durée moyenne d'exposition de 15 et 29 jours respectivement) avant d'être randomisés dans la période de traitement en double aveugle. Pendant la période de présélection avec l'énalapril, 1 102 patients (10,5%) ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,6% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,7%), une hyperkaliémie (1,7%) et une hypotension (1,4%). Pendant la période de présélection avec Entresto, 10,4% des patients ont arrêté définitivement dont l'étude, 5,9% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,8%), une hypotension (1,7%) et une hyperkaliémie (1,3%). En raison des arrêts d'étude pendant la période de présélection, les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-après peuvent être plus faibles que les fréquences des effets indésirables attendues en pratique clinique. Pendant la période de traitement en double aveugle, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 450 (10,7%) patients traités par Entresto et 516 (12,2%) patients traités par énalapril. Description des réactions indésirables sélectionnées : voir notice complète. **Classe de systèmes d'organes**. **Terme préférentiel**. Fréquence. **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique** : Anémie : Fréquent. **Affections du système immunitaire** : Hypersensibilité : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperkaliémie* : Très fréquent ; Hypokaliémie : Fréquent ; Hypoglycémie : Fréquent. **Affections du système nerveux** : Sensation vertigineuse : Fréquent ; Céphalée : Fréquent ; Syncope : Fréquent ; Sensation vertigineuse posturale : Peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Vertige : Fréquent. **Affections vasculaires** : Hypotension* : Très fréquent ; Hypotension orthostatique : Fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Toux : Fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Diarrhée : Fréquent ; Nausées : Fréquent ; Gastrite : Fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Prurit : Peu fréquent ; Rash : Peu fréquent ; Angioedème* : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires** : Altération de la fonction rénale* : Très fréquent ; Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue) : Fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fatigue : Fréquent ; Asthénie : Fréquent. *Voir description d'effets indésirables spécifiques. Voir description d'effets indésirables spécifiques. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration - voir Annexe V. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/014-017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 28.09.2017.

Entresto
sacubitril/valsartan



1. McMurray J et al. NEJM 2014; 371(11): 993-1004; 2. The SOLVD Investigators. N Engl J Med 1991; 325:293-302; 3. Ponikowski, P et al., 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC, Eur Heart J (2016) 37 (27): 2129-2200



De l'idée de recherche à la conception d'un traitement **Le LIH développe des molécules qui boostent la défense immunitaire contre le cancer**

Des chercheurs du Luxembourg Institute of Health (LIH) ont développé des molécules innovantes, inspirées de composés biologiques, qui pourraient être utilisées pour le traitement du cancer. Des expériences en laboratoire ont montré que ces molécules se fixent sélectivement sur les cellules cancéreuses et mènent à leur destruction. Elles ont la particularité de pouvoir activer efficacement le complément, un réseau de protéines du sérum, qui dirige ensuite plusieurs types de réponses immunitaires contre les cellules cancéreuses. Ces nouvelles molécules ont un fort potentiel pour servir en immunothérapie, mais doivent encore être testées dans des études précliniques et cliniques. Un important financement vient d'être attribué au LIH par le Fonds National de la Recherche (FNR) pour faire amener ce projet jusqu'au lit du patient.

Marquer les cellules cancéreuses pour les tuer

Une stratégie récente est en train de révolutionner le traitement des cancers: l'immunothérapie. Utilisé en complément des méthodes traditionnelles pour combattre le cancer (chimio- et radiothérapie), ce type de traitement renforce le système immunitaire afin qu'il parvienne à tuer les cellules cancéreuses par lui-même. En effet, les tumeurs développent fréquemment des mécanismes pour se rendre indétectables par le système immunitaire ou pour inhiber les défenses immunitaires. L'immunothérapie permet de contrer ces méca-

nismes; elle a ainsi été rapidement intégrée dans les pratiques cliniques. Les traitements actuels utilisent des anticorps qui reconnaissent spécifiquement certains composés à la surface des cellules cancéreuses. La fixation de ces anticorps sur les cellules malignes permet de les rendre «visibles» aux cellules du système immunitaire et donc vulnérables.

Dans les immunothérapies classiques, les anticorps ne se lient pas toujours en quantité suffisante pour que le seuil d'activation du système immunitaire soit atteint. Les anticorps doivent réussir à amener le complément, un ensemble de protéines du sérum, à

s'assembler à la surface des cellules. Le Dr Xavier Dervillez et le Dr Carole Devaux, chercheurs au «*Department of Infection and Immunity*» du LIH, ont développé des anticorps artificiels ou immunoconjugués, baptisés «CoMiX» (*complement multimeric immunotherapeutic complexes*), qui permettent d'atteindre plus facilement l'assemblage du complément pour la destruction des cellules cancéreuses. De plus, ces molécules arrivent à déclencher plusieurs types de réponses immunitaires simultanément et rapidement, une nouveauté par rapport aux traitements existants. «*Les CoMiX sont des molécules innovantes car elles sont modulables,*

multifonctionnelles et permettent de s'attaquer aux cellules cancéreuses de plusieurs manières», explique le Dr Xavier Dervillez, inventeur de la technologie. «Nos molécules sont composées d'une partie centrale qui sert d'attache sur laquelle on peut greffer plusieurs entités ayant des fonctions biologiques différentes. Chaque molécule comporte une fonction dite de ciblage pour la reconnaissance des cellules cancéreuses et deux fonctions effectrices qui déclenchent deux réponses immunitaires distinctes via l'activation du complément. Les cellules cancéreuses sont détruites d'une part par la formation de pores dans leur membrane et d'autre part par l'attaque de cellules immunitaires effectrices qui ont la capacité de tuer.»

Un long processus de développement

Pour arriver au stade actuel de développement, un long chemin a déjà été parcouru. Initialement, les deux chercheurs spécialisés dans la recherche sur le VIH, le virus de l'immunodéficience humaine, avaient pour objectif de développer un traitement contre le SIDA. Le principe d'action des CoMiX s'est avéré encore plus efficace dans le contexte du cancer. Ils ont alors testé les molécules dans des cultures cellulaires pour deux types de cancer: le cancer du sein, représentatif d'un

La technologie est désormais suffisamment mûre pour passer à la prochaine étape du processus de développement d'un médicament: la phase préclinique.

cancer «solide», et le lymphome, représentatif d'un cancer «liquide». Les résultats de ces expériences se sont révélés prometteurs et indiquent que la stratégie thérapeutique pourrait être appliquée à plusieurs types de cancers.

Les molécules ont évolué au fil du temps. La première génération était bifonctionnelle, la deuxième est trifonctionnelle. Cette nouvelle génération permet d'activer simultanément deux réponses immunitaires via le complément à la surface des cellules cancéreuses, ce dont les anticorps conventionnels sont incapables. Un brevet a été déposé en 2016 pour protéger l'invention des CoMiX. Après plus de quatre ans consacrés à l'élaboration de nombreux types de CoMiX et à la vérification de leur efficacité en culture cellulaire, la technologie est désormais suffisamment mûre pour passer à la prochaine étape du processus de développement d'un médicament : la phase préclinique.

Le Fonds National de la Recherche (FNR), principal financeur de la recherche au Luxembourg, soutient financièrement le projet à hauteur de

500.000 Euros via son programme de financement «*Proof-of-Concept*» (PoC). Celui-ci a pour vocation d'aider les instituts de recherche dans la validation et la commercialisation de leurs résultats scientifiques. Il s'agit du premier financement de ce type accordé au LIH.

Les chercheurs vont désormais pouvoir mener des études précliniques, c'est-à-dire des tests sur des modèles animaux, une étape indispensable avant de pouvoir administrer les molécules à l'homme dans des essais cliniques. L'expérimentation sur des souris, qui se fera dans le strict respect des réglementations, permettra de confirmer l'efficacité des molécules dans l'organisme vivant entier. Ces études serviront aussi à évaluer la sûreté de l'administration des molécules par voie intraveineuse et l'apparition éventuelle d'effets secondaires.

Le projet est réalisé en collaboration avec le Pr Iris Behrmann de la «*Life Sciences Research Unit*» de l'Université du Luxembourg et le Pr Jacques Cohen du Laboratoire de Recherche en Nanosciences de l'Université de Reims Champagne-Ardenne. Il a déjà attiré l'attention de l'industrie pharmaceutique. «*Plusieurs entreprises pharmaceutiques ont manifesté leur intérêt pour nos molécules*», dit le Dr Carole Devaux, chef de projet. «*Nous espérons que suite aux résultats des études précliniques, elles s'engageront formellement dans le projet pour l'amener vers l'application clinique.*» ■

Contact:
Dr Carole Devaux
Department of Infection and Immunity
Luxembourg Institute of Health
E-mail: carole.devaux@lih.lu

A PROPOS DU FINANCEMENT POC

PoC ou «*Proof-of-Concept*» (récemment renommé JUMP) est un instrument de financement compétitif du Fonds National de la Recherche (FNR) pour la valorisation et la commercialisation de résultats de recherche. Dans le but d'encourager la traduction de résultats de recherche prometteurs à potentiel d'application en des innovations commercialisables, le programme PoC apporte un soutien financier aux instituts de recherche luxembourgeois pour les aider à rendre leurs idées de recherche plus attrayantes pour les investisseurs potentiels et avoir un impact sur l'économie et la société.

<https://www.fnr.lu/funding-instruments/jump/>



PIA GORZA

«En 2018, grâce à une importante mobilisation des acteurs concernés, nous avons pu enregistrer 1671 donneurs luxembourgeois dont 23 étaient compatibles.»

Cibler les jeunes adultes

Pour tous les patients atteints d'une leucémie, la chance de trouver un donneur en dehors de sa famille, est d'une sur un million. «Plus il y a de gens inscrits comme donneurs, plus les chances de trouver le bon donneur augmentent pour les patients concernés. Il est donc primordial d'inciter les adultes en bonne santé âgés de 18 à 40 ans à s'inscrire en tant que donneur potentiel. D'autant plus qu'il est très facile de s'enregistrer comme donneur, il suffit de remplir un questionnaire de santé en vue d'évaluer les risques pour le donneur et le malade, et de faire une prise de sang.», rappelle Pia Gorza. «Nous devons sensibiliser un maximum les jeunes adultes. Une personne de 20 ans enregistrée au registre national a plus de chances qu'elle soit appelée au cours de sa vie. Donc forcément, plus on réalise les tests tard, moins on a de chances de se faire appeler. C'est toujours frustrant de constater qu'un très grand nombre de donneurs enregistrés ne sont jamais appelés.», ajoute-t-elle.

Un engagement sur le long terme

L'inscription au Registre National est une décision réfléchie et personnelle qui implique un réel engagement. Plusieurs semaines, voire plusieurs années, peuvent passer entre l'inscription et un éventuel don pour un malade compatible. Sauf en cas de résiliation, les données sont conservées jusqu'à l'âge de 60 ans. Dans ce contexte, Pia Gorza recommande au public de ne pas lan-

Don de Moelle asbl: «Chaque donneur, chaque donneuse compte.»

L'association Don de Moelle s'est donné pour mission de sensibiliser, informer, promouvoir et supporter toute initiative qui a trait au don de moelle osseuse. Depuis sa création officielle en 2003, l'asbl s'évertue, chaque année, à organiser une dizaine d'actions de sensibilisation pour promouvoir le don de moelle, auprès d'un large public (lycées, entreprises, associations...) et lors d'évènements divers (campagne annuelle du Télévie, soirées d'anniversaires privées...).

Pia Gorza, secrétaire de l'association, en est convaincue: les pharmaciens et les médecins jouent un rôle important dans la promotion du don de moelle et l'information des patients, pour les aider à franchir l'étape de l'inscription du registre des donneurs de moelle osseuse.

Céline Buldgen

CE QU'IL FAUT DIRE À VOS PATIENTS:

- Le don de moelle est anonyme et gratuit.
- Le don peut se faire de deux manières: dans > 80% des cas, il se fait par aphérèse et dans < 10 % des cas par l'os.
- Toute nouvelle inscription augmente les chances de trouver un donneur compatible.
- Tout le monde ne peut pas être donneur de moelle. Le profil recherché est celui de personnes âgées entre 18 et 40 ans. Les femmes ne peuvent pas avoir eu plus de deux grossesses (menées à termes ou fausses couches). Le donneur doit peser plus de 50 kilos et être en bonne santé. Le don est possible même jusqu'à 60 ans.
- Les contre-indications au don de moelle sont : les affections cardiaques, l'hypertension artérielle, les affections respiratoires, les maladies du système nerveux, les antécédents de cancers, les affections métaboliques, un traitement par anticoagulant.
- L'inscription au registre national des donneurs potentiels de moelle osseuse implique un réel engagement: le donneur accepte de donner un peu de son temps, et doit informer tout changement important concernant son état de santé ou son changement d'adresse.
- Le donneur peut renoncer à son engagement à tout moment, sans aucune justification.
- Une personne ayant donné des cellules souches est ensuite rayée du registre et ne peut plus faire un don.



cer des appels sur les réseaux sociaux: «Les chances de trouver un donneur potentiel sont très minces, et il est souvent question de donneurs qui n'ont pas pleinement conscience de leur responsabilité, parce qu'ils se manifestent pour une personne bien précise.»

De plus en plus de donneurs

Au Luxembourg, le nombre de donneurs potentiels ne cesse d'augmenter. Pia Gorza s'en félicite: «Durant les dix premières années, on enregistrait

environ 200 inscriptions par an. (En 2014, les demandes d'inscriptions ont véritablement explosé - grâce à l'annonce publique du sportif luxembourgeois, Yannick Lieners¹, de sa leucémie - et se sont ensuite stabilisées durant 3 ans à 500-600 donneurs potentiels par an. L'année passée, un millier de donneurs se sont enregistrés au Luxembourg.) «C'est pas mal, mais nous pouvons encore faire des progrès. Il s'agit de mieux informer les donneurs potentiels afin de lutter contre les idées reçues. Lors des actions de sensibilisation, on s'aperçoit que le don de moelle osseuse est encore méconnu au sein de la population. L'ignorance fait peur, et cette peur est un réel frein au passage à l'acte.», ajoute-t-elle.

Où s'inscrire ?

A l'heure actuelle, plusieurs laboratoires et hôpitaux du pays (CHEM, CHL, HRS) effectuent les prises de sang et se chargent de faire parvenir les données médicales du donneur

potentiel et les échantillons sanguins à la fondation «Stefan MorschStiftung» (Allemagne) qui prend en charge les analyses de typage HLA et enregistre les données anonymisées dans la banque de données LM DP (Luxembourg MarrowDonor Program).

Liste des centres de prélèvements partenaires:

- Laboratoires Forges du Sud
www.forgesdusud.lu/centres
- BioneXtLab
www.bionext.lu/centres
- Laboratoires Ketterthill (l'association Don de Moelle entretient une collaboration avec les laboratoires Ketterthill depuis le début).
www.ketterthill.lu
- Laboratoires Réunis
www.labo.lu
- CHL (inscription dans l'hôpital)
www.chl.lu

Souignons que tous les centres de prélèvement Forges du Sud et BioneXtLab permettent de s'inscrire comme donneur potentiel dans la banque mondiale des donneurs de moelle osseuse. Une grande nouveauté pour cette année 2018: l'inscription au don de moelle est désormais possible à domicile ou sur le lieu de travail. «Grâce à notre partenariat avec Pickendoheem (service mobile de prise de rendez-vous - www.pickendoheem.lu), les gens peuvent prendre rdv au 8002 4040 en précisant que c'est pour le don de moelle et s'inscrire à domicile ou sur leur lieu de travail. Un(e) infirmier(ère) se rendra chez eux pour effectuer le prélèvement.», explique Pia Gorza. ■

Contact:

Don de Moelle a.s.b.l.
168, rue des Romains L-8041 Strassen
Tél: (+352) 661 777 777
Email: info@dondemoelle.lu
Web: www.dondemoelle.lu

Référence:

1. Début février 2018, Yannick Lieners annonce publiquement sa rémission.

AGIR SUR LE COEUR, AGIR SUR LA VIE!

Entresto®

a montré une **supériorité**
versus enalapril en **réduisant**
le **risque de mortalité**
et d'**hospitalisation pour**
insuffisance cardiaque¹



 **Entresto®**
sacubitril/valsartan



▼ Ce médica-
Les professionnels
DÉNOMINATION
mg, comprimés
mg de valsartan
(sous forme de
de complexe sodique
Comprimé pelliculé
Dimensions approximatives
gravée sur une face et « L1

l'inscription « NVR » gravée sur une face et « L11 » sur l'autre face. Dimensions approximatives du comprimé de 15,1 mm x 6,0 mm^{***}. **Indications thérapeutiques** : Entresto est indiqué chez les patients adultes dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique symptomatique à fraction d'éjection réduite (voir rubrique 5.1). **Posologie** : La dose initiale recommandée d'Entresto est d'un comprimé de 49 mg/51 mg deux fois par jour, à l'exception des situations décrites ci-dessous. La dose d'Entresto doit être doublée toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à la dose cible de 97 mg/103 mg deux fois par jour, en fonction de la tolérance du patient. En cas de problèmes de tolérance (pression artérielle systolique [PAS] ≤95 mmHg, hypotension symptomatique, hyperkaliémie, altération de la fonction rénale), une adaptation posologique des traitements concomitants, une diminution temporaire de la dose ou un arrêt d'Entresto est recommandé. Dans l'étude PARADIGM-HF, Entresto était administré en remplacement d'un IEC ou d'autres antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARAII) et en association avec d'autres thérapies de l'insuffisance cardiaque (voir rubrique 5.1). Compte-tenu de l'expérience limitée chez les patients n'étant pas actuellement traités par un IEC ou un ARAII, ou prenant ces médicaments à faible dose, une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour d'Entresto et une lente augmentation de la dose (doublement de la posologie toutes les 3-4 semaines) sont recommandées chez ces patients. Le traitement ne doit pas être initié chez les patients ayant une kaliémie >5,4 mmol/l ou une PAS <100 mmHg (voir rubrique 4.4). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients ayant une PAS comprise entre 100 et 110 mmHg. Entresto ne doit pas être administré de façon concomitante avec un IEC ou un ARAII. Compte tenu du risque potentiel d'angioedème lors de l'administration concomitante d'un IEC, il doit être initié au moins 36 heures après l'arrêt du traitement par IEC. Le valsartan contenu dans Entresto a une meilleure bioéquivalence que le valsartan contenu dans d'autres formulations de comprimés commercialisés. En cas d'oubli d'une dose d'Entresto, le patient doit prendre sa prochaine dose au moment habituel. **Populations particulières** : **Patients âgés** : La dose doit être adaptée à l'état de la fonction rénale du patient âgé. **Insuffisance rénale** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (Débit de Filtration Glomérulaire [DFGe] de 60-90 ml/min/1,73 m²). Une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour doit être envisagée chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (DFGe de 30-60 ml/min/1,73 m²). L'expérience clinique étant très limitée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min/1,73 m²), Entresto doit être administré avec précaution et une dose initiale de 24 mg/26 mg deux fois par jour est recommandée. Il n'y a pas d'expérience chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale et l'administration d'Entresto n'est pas recommandée. **Insuffisance hépatique** : Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). En raison de l'expérience limitée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) ou ayant des valeurs des ASAT/ALAT deux fois supérieures à la limite normale supérieure, Entresto doit être utilisé avec précaution chez ces patients et la dose initiale recommandée est de 24 mg/26 mg deux fois par jour. Entresto est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, d'une cirrhose biliaire ou d'une cholestase (classe C de Child-Pugh). **Population pédiatrique** : La sécurité et l'efficacité d'Entresto chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** : Voie orale. Entresto peut être administré pendant ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés avec un verre d'eau. **Contre-indications**. Hypersensibilité aux substances actives, ou à l'un des excipients. Utilisation concomitante d'IEC. Entresto ne doit être administré que 36 heures après l'arrêt de l'IEC. Antécédent d'angioedème lié à un traitement antérieur par IEC ou ARAII. Angioedème héréditaire ou idiopathique. Utilisation concomitante de médicaments contenant de l'alisckrien chez les patients atteints de diabète ou d'insuffisance rénale (DFGe < 60 ml/min/1,73 m²). Insuffisance hépatique sévère, cirrhose biliaire ou cholestase. Deuxième et troisième trimestres de la grossesse. **Effets indésirables**. **Résumé du profil de tolérance** : voir notice complète. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement par Entresto ont été l'hypotension, l'hyperkaliémie et une altération de la fonction rénale (voir rubrique 4.4). Des angioedèmes ont été rapportés chez les patients traités avec Entresto (voir description des effets indésirables spécifiques). La sécurité d'Entresto chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique a été évaluée dans l'étude pivot de phase III PARADIGM-HF, qui a comparé des patients traités par Entresto 97 mg/103 mg deux fois par jour (n = 4 203) à l'énalapril 10 mg deux fois par jour (n = 4 229). Les patients randomisés dans le groupe Entresto ont été traités pendant une durée médiane de 24 mois ; 3 271 patients ont été traités pendant plus d'un an. Dans l'étude PARADIGM-HF, les patients étaient précédemment traités avec des IEC et/ou ARAII et devaient compléter des périodes de présélection séquentielles avec l'énalapril et Entresto (durée moyenne d'exposition de 15 et 29 jours respectivement) avant d'être randomisés dans la période de traitement en double aveugle. Pendant la période de présélection avec l'énalapril, 1 102 patients (10,5%) ont arrêté définitivement l'étude, dont 5,6% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,7%), une hyperkaliémie (1,7%) et une hypotension (1,4%). Pendant la période de présélection avec Entresto, 10,4% des patients ont arrêté définitivement dont l'étude, 5,9% en raison de la survenue d'un effet indésirable, dont les plus fréquents étaient une dysfonction rénale (1,8%), une hypotension (1,7%) et une hyperkaliémie (1,3%). En raison des arrêts d'étude pendant la période de présélection, les fréquences des effets indésirables présentées dans le tableau ci-après peuvent être plus faibles que les fréquences des effets indésirables attendues en pratique clinique. Pendant la période de traitement en double aveugle, le traitement a été interrompu en raison d'un effet indésirable chez 450 (10,7%) patients traités par Entresto et 516 (12,2%) patients traités par énalapril. Description des réactions indésirables sélectionnées : voir notice complète. **Classe de systèmes d'organes**. **Terme préférentiel**. Fréquence. **Affections hématologiques et du système lymphatique** : Anémie : Fréquent. **Affections du système immunitaire** : Hypersensibilité : Peu fréquent. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Hyperkaliémie* : Très fréquent ; Hypokaliémie : Fréquent ; Hypoglycémie : Fréquent. **Affections du système nerveux** : Sensation vertigineuse : Fréquent ; Céphalée : Fréquent ; Syncope : Fréquent ; Sensation vertigineuse posturale : Peu fréquent. **Affections de l'oreille et du labyrinthe** : Vertige : Fréquent. **Affections vasculaires** : Hypotension* : Très fréquent ; Hypotension orthostatique : Fréquent. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : Toux : Fréquent. **Affections gastro-intestinales** : Diarrhée : Fréquent ; Nausées : Fréquent ; Gastrite : Fréquent. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : Prurit : Peu fréquent ; Rash : Peu fréquent. **Angioedème*** : Peu fréquent. **Affections du rein et des voies urinaires** : Altération de la fonction rénale* : Très fréquent ; Insuffisance rénale (insuffisance rénale, insuffisance rénale aigue) : Fréquent. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : Fatigue : Fréquent ; Asthénie : Fréquent. *Voir description d'effets indésirables spécifiques. Voir description d'effets indésirables spécifiques. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir **Annexe V**. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Royaume-Uni. EU/1/15/1058/001, EU/1/15/1058/002-004, EU/1/15/1058/005-007, EU/1/15/1058/008-010, EU/1/15/1058/011-013, EU/1/15/1058/014-017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 28.09.2017.

BURN OUT

Prévenir et accompagner le burn-out en entreprise

Est-il possible de conjuguer satisfaction au travail et bonne performance des employés au sein d'une entreprise ? Sujet central des exposés du Dr Patrick Légeron, fondateur du Cabinet Stimulus, co-auteur du rapport sur les RPS pour le Ministre du travail en France et co-auteur du rapport sur le burn-out pour l'Académie nationale de médecine, et de Patrick Goffart, économiste et co-fondateur de Neurolead Belgique et de Neurolead Luxembourg, lors de la Journée thématique «Stress et travail: comment reconnaître, prévenir et traiter le burn-out ?» organisée par le GesondheitsZentrum de la Fondation des Hôpitaux Robert Schuman (FHRS), le 23 mars dernier à l'auditoire BGL BNP Paribas.

Céline Buldgen

La responsabilité de l'employeur

En quelques décennies, les environnements de travail ont été profondément modifiés et, à la pénibilité physique qui y était associée, s'est progressivement substituée la pénibilité psychique.

Les facteurs de risques psychosociaux (RPS) sont devenus aujourd'hui les premiers risques pour la santé au travail. Grâce aux nombreuses recherches, ces facteurs de RPS sont maintenant bien identifiés:

- charge de travail importante,
- faible autonomie de marges et de manœuvre,
- manque de reconnaissance,
- fortes exigences émotionnelles,
- relations humaines défaillantes,
- conflits de valeurs,
- insécurité socio-économique...

«Ces nouveaux environnements de travail sont source de niveaux de stress très élevés pour les individus, d'autant plus que ces derniers, de par leur personnalité, leurs attitudes mentales ou leur absence de facteurs de protection, possèdent de faibles compétences à gérer le stress et donc à se protéger de ses conséquences néfastes comme l'épuisement ou le burn-out.», affirme le Dr Légeron.

De nos jours, toutes les entreprises recherchent la performance, l'efficacité, la compétitivité et la productivité. La démotivation des équipes ou encore une mauvaise ambiance au travail sont généralement liées à des pratiques managériales qui relèguent l'humain au second plan. *«Si vous voulez performer votre entreprise, remplacez la dimension humaine au premier plan. C'est l'organisation du*

travail qui s'adapte à l'homme et non l'inverse. Plusieurs critères sont donc à prendre en considération: l'environnement de travail, la latitude décisionnelle et de l'autonomie, la charge de travail selon les moyens, les ressources et les compétences, le développement des carrières, la politique de rémunération, la formation des individus, la transparence sur le rôle et les responsabilités de chacun, la communication interne.», relate le Dr Légeron.

Le Management Humain repose sur des pratiques «saines»:

- pratiquer la reconnaissance,
- fournir des feed-back efficaces,
- favoriser l'autonomie,
- donner du sens au travail,
- gérer les émotions liées au travail,
- dialoguer sur le contenu du travail,
- valoriser la coopération entre individus,



«Médicalement, le burn-out est encore aujourd'hui mal identifié, notamment la spécificité de la symptomatologie, les limites entre le normal et le pathologique, le nombre de personnes touchées, les causes professionnelles et personnelles.»

Dr Patrick Légeron

- développer le soutien et l'aide entre tous,
- équilibrer vie professionnelle et vie personnelle.

Au cours de leur carrière, les managers ont une forte probabilité d'avoir à gérer un burn-out dans leur équipe, mais ils se retrouvent le plus souvent démunis face à cette situation. Ils ont pourtant un rôle à jouer dans la prévention du burn-out. Le Dr Légeron propose trois axes d'intervention:

1. Axe organisationnel:

- Définir clairement une politique «antistress».
- Réorganiser le fonctionnement de l'entreprise pour supprimer les sources de stress inutiles et redéfinir le contenu des tâches et du travail.

2. Axe managérial:

- Développer une politique et une culture managériales orientées non seulement vers la performance mais aussi le bien-être.
- Former les managers à être de véritables «gestionnaires de stress».

3. Axe individuel:

- Former les individus à développer des compétences à gérer le stress et à accroître leur résistance face au stress.

- Mettre en place des services d'aide aux salariés et des structures d'écoute et d'accompagnement psychologique.

Avant le burn-out ?

Lors de son exposé, Patrick Goffart a dressé une liste des facteurs individuels, relationnels et organisationnels qui sont d'importance prioritaire dans la manière de gérer les équipes et de prévenir les risques psycho-sociaux (stress chronique, dépression, burn-out...).

6 facteurs individuels:

1 Gérer la pression: Le cerveau humain a besoin d'une certaine pression pour s'éveiller et commencer à se concentrer sur une tâche. Un bon manager sera donc capable d'amener ses collaborateurs d'un rythme de travail normal à, de temps en temps, un rythme de travail plus soutenu («flow» = challenge à 102%). «Cette approche est très efficace pour construire la résilience, mais veillez bien à ne jamais demander à vos collaborateurs d'être à 120%, car vous risquez de les précipiter dans le cycle infernal du stress chronique, et vous allez perdre vos plumes autant qu'eux. Par ailleurs, il convient de prévoir des temps de récupération: «Resilience is not resistance, it's recovery» (Harvard). Enfin, retenez qu'il est important de gérer la pression de

vos collaborateurs de manière adaptée. Chaque individu réagit différemment au stress, il convient donc de ne pas «forcer», insiste Patrick Goffart.

2 Gérer les motivations universelles (E.A.: besoin profond de sécurité, besoin de donner du sens et besoin d'autonomie):

La situation de stress apparaît lorsque l'être humain ne se sent pas en sécurité. En tant que manager, vous devez donc créer un environnement de sécurité psychologique («safety first»). «Une première erreur managériale est de ne jamais donner de feedback sur le travail de vos collaborateurs. En effet, le cerveau humain n'est pas en phase avec l'expression «pas de nouvelle, bonne nouvelle...». Il pensera au contraire qu'il y a une menace et qu'il est temps de s'y préparer. Une deuxième erreur managériale est de ne pas donner des informations à vos collaborateurs sur les projets en cours, avant que le dossier ne soit entièrement finalisé. Au contraire, communiquez le plus possible. Si vous réduisez l'incertitude de vos employés, vous induirez un sentiment de sécurité psychologique qui baissera le niveau de stress et réalignera le système dopaminergique indispensable à la sensation du bonheur.», affirme Patrick Goffart. Par ailleurs, les employés sont plus motivés lorsqu'ils voient le sens de leur travail. Une activité significative augmente considérablement la motivation intrinsèque d'un employé. Et enfin, retenez ceci: l'autonomie entre dans un processus de gratification, tandis que le manque d'autonomie est source de stress. Donnez donc à vos collaborateurs suffisamment d'autonomie pour qu'ils puissent agir en conformité avec leurs valeurs

Comment aider vos collaborateurs à développer leurs compétences pour gérer le stress:

- savoir pratiquer des techniques de relaxation, méditation, déconnexion,
- adopter des attitudes mentales efficaces,
- développer son intelligence émotionnelle,
- acquérir des comportements relationnels performants,
- augmenter sa résistance au stress (hygiène de vie, activité physique...),
- fournir des services simplifiant la vie (conciergerie, etc).

«Si vous voulez que vos collaborateurs soient productifs et moins souvent absents, rendez-les heureux !»

Patrick Goffart



et être libres d'entreprendre et de réguler leurs propres actions.

3 Mobiliser les motivations intrinsèques («J'aime faire = plaisir»):

Votre collaborateur ne doit pas être tributaire du résultat, ni du regard des autres. C'est l'activité en elle-même qui gratifie, qui motive.

4 Ne pas encourager le surinvestissement émotionnel:

Soyez vigilant aux motivations conditionnées («Il faut que» = atteindre un résultat, obtenir une reconnaissance) ainsi qu'aux hyper-motivations («Il faut absolument que.»). *«Quand vous recrutez une personne, ne regardez pas ses compétences, mais plutôt ses motivations intrinsèques. Lors de la distribution des tâches, 60-70% doivent correspondre aux motivations intrinsèques de votre employé. Une personne motivée et incompétente ira chercher la compétence. Une personne compétente mais non motivée ne produira jamais un travail sérieux.»*, conseille Patrick Goffart, et il met en garde: *«N'augmentez pas la charge de travail de vos employés perfectionnistes. Nous savons tous qu'il existe une loi tacite au sein des entreprises qui consiste à donner la charge de travail à celui qui en a le plus, car il peut s'arranger pour le faire. Ayez la lucidité de ne pas activer et profiter des hyper-motivations de vos collaborateurs. Au contraire, essayez de les ramener à une situation équilibrée.»*

5 Favoriser l'intelligence adaptative - attitude coach du manager:

Aidez vos collaborateurs à basculer du mode mental automatique vers un mode mental adaptatif. Pour rappel: l'intelligence automatique fonctionne selon 6 leviers: la routine, la rigidité, la simplification, la certitude, l'empirisme et l'image sociale. L'intelligence adaptative fonctionne quant à elle par la curiosité, la souplesse, la

nuance, la relativisation, la réflexion logique et l'opinion personnelle.

6 La personne est plus importante que le résultat:

Amenez vos collaborateurs à adopter un état d'esprit ambitieux: *«Je suis plus importante que le résultat... mais je vais donner le meilleur de moi-même... ni plus, ni moins.»*

5 facteurs relationnels:

1 Créer un climat de confiance et d'émotions positives:

La bienveillance, la transparence, la compréhension des intentions, et enfin le renforcement positif.

2 Aider la personne à gérer son stress.

3 Donner de la reconnaissance.

4 Lui consacrer du temps de qualité.

5 Eviter le micro-management (manager interventionniste, contrôleur, soucieux du détail).

2 facteurs organisationnels:

1 Optimiser les délégations: Respectez les trois critères clés pour que votre collaborateur se sente "la bonne personne à la bonne place": le job correspond à ses motivations intrinsèques, il a les compétences ou pourra les acquérir, et il a accès à l'information.

2 Aligner les pouvoirs avec les responsabilités. Si votre collaborateur a trop de responsabilités: démotivation, stress, erreurs/risques. Si trop de pouvoir: irresponsabilité, risques, jeux de pouvoir.

Pendant le burn-out ?

Vous devez accepter vraiment le diagnostic et l'absence prolongée de votre collaborateur.

Gardez à l'esprit qu'une personne qui souffre d'un burn-out a souvent un sentiment de honte, déculpabilisez-la. Si vous avez l'occasion de lui parler, prononcez ces paroles: *«Cela peut*

arriver à tout le monde», *«tu as beaucoup donné de toi-même»*, *«Prends le temps qu'il te faudra, pense à toi uniquement»*, *«On s'est organisé en ton absence, tout se passera bien»*.

Vous devez observer une période de retrait. Au cours des premières semaines, vous devez vous retenir d'appeler votre collaborateur, même pour prendre gentiment de ses nouvelles. Tout contact non voulu réenclencherait le stress. Si c'est lui qui vous appelle, ne lui mettez aucune pression (par exemple sur la durée de son absence ou les dossiers en cours) mais soyez simplement bienveillant, empathique et apaisant.

Passez des messages rassurants via des tiers si votre collaborateur se manifeste auprès d'eux.

Après le burn-out ?

Il y aura une profonde remise en question:

- Soyez prêt à vous adapter.
- Accueillez avec chaleur et bienveillance le collaborateur qui revient.
- Discutez avec la personne en priorité de ses motivations: elle doit retrouver le plaisir de travailler, et il faut éviter de rallumer la souffrance (clarifier ce que le collaborateur ne veut plus faire et le respecter).
- Organiser une reprise progressive, à la mesure de l'énergie du collaborateur. ■

Nouvellement développé, PROTEA est le programme interdisciplinaire de prévention et de traitement du burn-out en ambulatoire proposé par le GesondheidsZentrum (www.gesondheidszentrum.lu).

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^{1,2}:

- ✓ 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 CTCAE 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 corporeulaire 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^a Peu fréquent Hypersensibilité^a. Dermite^a 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)^{b,c}. Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)^{b,c}. Lymphopénie (diminution des lymphocytes)^{b,c}. Augmentation de la créatininémie^{b,c}. Augmentation du volume corporeulaire moyen^{b,c}. Fréquent Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)^{b,c} Très fréquent Anémie (diminution de l'hémoglobine)^{b,c}. Lymphopénie (diminution des lymphocytes)^{b,c}. Fréquent Neutropénie (diminution du nombre absolu de neutrophiles)^{b,c}. Thrombocytopenie (diminution des plaquettes)^{b,c} Peu fréquent Augmentation de la créatininémie^{b,c} ^a 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. ^b Représente l'incidence des résultats biologiques et non des événements indésirables rapportés. ^c Les diminutions étaient de grade CTCAE 2 ou plus pour l'hémoglobine, le nombre absolu de neutrophiles, les plaquettes et les lymphocytes. ^d Augmentation du volume corporeulaire 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. ^e 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 CTCAE 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 CTCAE 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 Il Place Victor Horta, 40/ 40 B-1060 Bruxelles Site internet: www.afmps.be e-mail: 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

Le monoxyde carbonique mortel

«Echternach, 21. Okt. Als in der Nacht zum Dienstag drei Familienmitglieder bei der erkrankten Frau Wwe Dieschburg-Pirsch Wache hielten, speisten sie den Ofen mit Holzkohlen, die von einem Kalkofen herührten. Ein Frühbesuch bei der Erkrankten stellte fest, daß sämtliche im Krankenzimmer Anwesenden von Kohlengas betäubt waren. Zwei Aerzte bemühten sich bald um die Opfer. Eine Lebensgefahr scheint ausgeschlossen zu sein» (Luxemburger Wort, 22 octobre 1924).

Dr Henri Kugener

Toutes les intoxications au gaz carbonique n'avaient pas cette fin heureuse. Voyez cet accident mal interprété en première approche en 1902:

«Limpertsberg. Tot gefunden. Heute morgen um halb 11 Uhr fand man die beiden Eheleute Küborn, die Eltern des Hrn. Zollinspektors Küborn tot im Bette vor. Die Polizei drang durch das Fenster ein, konstatierte aber keinen Kohlengas, auch lebte das Vöglein im Käfig noch. Die beiden Eheleute aber lagen regungslos im Bett. Hr. Küborn konnte wieder zum Leben gebracht werden, während seine Frau tot blieb. Es scheint fast, als ob giftige Speisen die Ursache dieses tragischen Unfalles gewesen sind. Das Untersuchungs-

ANC^{te}M^{re} CESAR DUFOURNEL & FILS, ANDRÉ DESCOURS, Suc^r DE DESCOURS & CABAUD

POËLE GENRE AMÉRICAIN

Numéros	Hauteur	Cubes chauffés	Dépense d'antracite par 24 heures	Prix avec dtme, galerie, appliques et boutons nickelés, poêle et vase émaillés.	Poids des poeles emballés.
00	1m25	125m	12 k.	(Voir le tarif)	70 k.
0	1m35	150m	14 k.		80 k.
1	1m45	200m	16 k.		105 k.
2	1m55	300m	20 k.		152 k.
3	1m65	300m	24 k.		

Le cabinet pour 2 t 3/4

les non émaillé nickelés selon 00 20 30 0 22 30

ULTIMHEAT[®] VIRTUAL MUSEUM

gericht begab sich um 1 Uhr an Ort und Stelle» (Luxemburger Wort, 2 novembre 1902).

L'oisillon en vie avait mené les premiers enquêteurs en erreur – il s'agissait bien d'une intoxication au gaz carbonique:

«Unfall Kuborn. Ueber diesen äusserst bedauerlichen Unglücksfall erhalten wir noch folgende Einzelheiten: Das Unglück hatte die beiden Eheleute in der Nacht von Samstag auf Sonntag ereilt. Gestern, gegen 11 Uhr vormittags, kam der Schwie-

gertochter das ungewöhnliche Ausbleiben derselben ganz befremdet vor. Die Wohnung der Eheleute K. war geschlossen. Die sofort telefonisch herbeigerufene Polizei verschaffte sich mit Gewalt Einlaß in die Wohnung, wo sie die beiden Eheleute leblos im Bette liegend vorfand. Nach der Lage des Hrn. K. zu urteilen, mußte derselbe vergebliche Anstrengungen gemacht haben, um aus dem Bette zu gelangen. Die zum Schlafzimmer führende Stubenthüre, in welcher letzterer ein amerikanischer Ofen stand, der gestern vormittag zwar noch warm, indessen verlor-

schen war, stand offen. Die sofort ärztlicherseits angestellten Wieberbelebungsversuche waren leider bei der Dame K. vergebens. Hr. Kuborn konnte dem Leben erhalten werden, doch hatte derselbe bis gestern abend die Besinnung nicht wieder erlangt, so daß er sich des Schrecklichen der Lage noch nicht bewußt ist. Am Nachmittage begab sich das Untersuchungsgericht mit den Gerichtsärzten in die Wohnung, zur Aufnahme des Thatbestandes. Die genaue Untersuchung soll ergeben haben, daß der Unfall thatsächlich infolge Einatmens von Kohlengas verursacht wurde. Obschon Kuborn noch nicht vollständig außer Lebensgefahr ist, so hofft man doch auf das bestmögliche, denselben zu retten. Das Unglück konnte nicht eher wahrgenommen werden, indem das Ehepaar in letzter Zeit keinen Dienstboten hatte und ein ziemlich von der Straße abgelegenes Haus in einem Garten allein bewohnten. Die verstorbene Dame Kuborn stand im hohen Alter von 74 Jahren und erfolgt deren Begräbnis am nächsten Mittwoch auf dem Liebfrauenkirchhofe. Erst vor zwei Jahren feierten sie ihre Goldene Hochzeit» (Luxemburger Wort, 4 novembre 1902).

Le «poêle américain» était un bijou de salon, ciselé, décoratif comme tout, surtout quand le feu illuminait la pièce: la flamme en effet était bien visible derrière une vitre en verre spécial. Seul désavantage: si la cheminée ne tirait pas bien, les gaz s'infiltraient dans la pièce et mettaient les habitants en danger. Pour Monsieur Kuborn pas question de rester dans cette maison:

«Am Montag, den 26. Januar 1903, um 3 Uhr Nachmittags präzis, wird auf Ersuchen des Herrn Joh. Peter Kuborn, Eigentümer und des Herrn Ludwig Kuborn, Ober-Zollinspektor zu Luxemburg, die nachbezeichnete Realität öffentlich und auf Borg



versteigert, nämlich ein Anwesen, gelegen zu Limpersberg, Gemeinde Luxemburg, bestehend aus einem Wohnhause» (Bürger- und Beamtenzeitung, 15 janvier 1903).

L'oiseau témoin

Dans l'article du Luxemburger Wort du 2 novembre 1902 il est question d'un oisillon «vivant». L'oiseau en cage était en effet un indicateur classique pour l'un des gaz des mines (méthane CH₄, gaz carbonique CO et oxyde de carbone CO₂), l'oxyde de carbone: le canari en cage accompagnait les mineurs de charbon depuis que le médecin et physiologiste britannique John Scott HALDANE (1860-1936) avait inventé ce procédé fin des années 1890.

«L'oxyde de carbone est le premier gaz qui marque le phénomène d'échauffement spontané du charbon et qui permet de suivre l'évolution de ce phénomène souvent hors de portée des mineurs car situé dans les vieux travaux. S'il y a présence de CO il faut prendre rapidement de sérieuses mesures. Pour pouvoir continuer à travailler près de cet échauffement, il y a quelques années il n'existait pas de moyens pratiques et rapides pour

détecter et suivre l'évolution des dégagements de CO dans les chantiers jusqu'à l'introduction de tubes réactifs qui en se teintant donnait la teneur en CO de l'atmosphère. D'où l'idée de placer dans le chantier une cage avec un oiseau, canari ou pigeon, plus sensible que l'homme mais qu'il fallait surveiller et au moindre malaise de l'oiseau il fallait évacuer le chantier. C'est seulement dans ce cas qu'un oiseau était utilisé au fond de la mine» (Jean Meyer, Les principaux gaz dans une mine de charbon, Association des Amis du Musée de la Mine Saint Etienne, 2015) (<http://www.travers-bancs.org/les-principaux-gaz-dans-une-mine-de-charbon/>).

L'oiseau donnait l'alarme quand les émanations de monoxyde de carbone se faisaient menaçantes - dès qu'il battait des ailes ou se hérissait voire mourrait, les mineurs étaient avertis de la présence d'un gaz avant qu'eux-mêmes ne le percevaient. Quand l'oiseau ne chantait plus, la mine était évacuée précipitamment.

Technique de réanimation ancienne

«Compte tenu du risque d'obstruction des voies aériennes, Jellinek proposait la traction de la langue au moyen d'un fil transfixiant ou d'une pince conçue à cet effet. J. Vincent Laborde proposait en 1892 la "traction rythmée de la langue" dans un but stimulant pour la reprise de la ventilation, par excitation des nerfs sensitifs du cou, agissant sur les centres bulbaires. Il proposa deux appareils, un mécanique et un électrique, les "tracteurs linguaux automatiques" permettant d'automatiser sa manœuvre» (Philippe Leveau, Evolution de la réanimation respiratoire vue à travers celle des noyés, dans: Histoire des Sciences Médicales, Organe Officiel de la Société Française d'Histoire de la Médecine, tome XXXI No1, 1997).



Pensez à Emile Zola (1840-1902), mort d'une intoxication accidentelle à ce gaz, une cheminée ayant mal tiré. Les médecins tentaient en vain de le réanimer par respiration artificielle et traction de la langue. Cette technique de réanimation était sans aucun doute connue à Luxembourg et fut certainement essayée sur Madame Kuborn, avec le résultat connu ...

Un semblable accident mortel survint dans une usine du pays:

«Differdingen, 29. Dez. Bei der Reinigung von Leitungen, die in den Differdinger Werken zur Ableitung kohlsaure Dämpfe dienen, erstickten gestern zwei Arbeiter an Kohlenoxyd. Ein dritter, der sich nach seinen Genossen umsehen wollte, wurde von dem gleichen Schicksal ereilt. Die drei Leichen wurden bald darauf geborgen. Nach dem „Echo de Luxembourg« heißen die Verunglückten Josef Remich, 39. Jahre alt. verheiratet und Vater von vier Kindern, Stephan Couffmann, 46 Jahre alt, ebenfalls verheiratet und Vater mehrerer Kinder und Alfred Jocquens» (Luxemburger Wort, 31 décembre 1903).

Des accidents qu'on aurait pu éviter à la rigueur. Le cas suivant est d'autant plus dramatique puisqu'aucune faute ne touchait les victimes: le gaz provenait d'une fuite dans une conduite extérieure:

«Differdingen 13. Dez. Gasvergiftung. Heute Morgen, als der in

hiesiger Koloniestraße wohnende Hüttenarbeiter Hirsch von der Nachtschicht zurückkehrte, erhielt er auf sein Anklopfen keine Antwort. Nichts Gutes ahnend, erbrach er ein Fenster seiner Wohnung und stieg ein. Mit Entsetzen musste Hirsch feststellen, daß seine Frau und seine 10jährige Tochter bewusstlos im Bette lagen. Obschon eine Gasleitung in fraglichem Schlafzimmer nicht vorhanden, wurde infolge des herrschenden Gasgeruches sofort auf Gasvergiftung geschlußfolgert. Den ärztlichen Bemühungen gelang es Frau Hirsch bis zur Stunde am Leben zu erhalten, doch ist die Hoffnung auf Wiederherstellung gering. Alle Wiederbelebungsversuche an dem Kinde waren ergebnislos. Seitens des städtischen Rohrmeisters wurde ein starker Defekt des Gasleitungsrohres in der Straße festgestellt. Von hier aus waren die Gase durch die Mauer in erwähntes Zimmer eingedrungen. Das Untersuchungsgericht aus Luxemburg weilte am heutigen Nachmittage zur Aufklärung des Tatbestandes dahier» (Escher Tageblatt, 14 décembre 1920).

«Düdelingen, 28. Dez. Am letzten Freitag nachmittag gegen 5 Uhr ereignete sich im Hochofenbetrieb der hiesigen Hütte ein schweres Unglück. Beim Nachfüllen des Hochofens Nr. 4 entströmten diesem giftige Gase. Die vier Arbeiter, die diese Arbeit ausführen mußten, atmeten die giftigen Gase ein und brachen bewußtlos am Hochofen zusam-

men. Trotz der sofort angestellten Wiederbelebungsversuche konnte der 39jährige Arbeiter Giacomo Centis nicht mehr gerettet werden; der 26jährige Arbeiter Ilmo Angeli schwebt noch in Lebensgefahr. Bei den zwei andern Arbeitern. E. Olivieri und J.B. Meleni hatten die Wiederbelebungsversuche Erfolg. Hier ist alle Lebensgefahr beseitigt. Der ums Leben gekommene Arbeiter ist Vater von vier Kindern» (Luxemburger Wort, 28 décembre 1926).

«Beggen, 17. Dez. Die beim Ingenieur Louis Feyden bedienstete deutsche Magd Margareta Meirich wurde dieser Tage in der Küche besinnungslos aufgefunden. Die durch den Arzt angestellten Wiederbelebungsversuche waren glücklicherweise erfolgreich. Der Unfall kam dadurch zustande, daß das unvorsichtige Mädchen vergessen hatte, den Gashahn zu schliessen. Erfreulicherweise war der Vorfall rechtzeitig bemerkt worden, andernfalls Vergiftungstod eingetreten wäre» (Luxemburger Wort, 17 décembre 1935).

Epilogue

L'intoxication au monoxyde carbonique est fréquente; en Allemagne, pour la seule année 2011, on comptait 481 morts déclarées. Un nombre bien plus important de personnes a pu s'en réchapper. Le CO tue en prenant la place de l'oxygène au niveau du récepteur sur l'érythrocyte. Son affinité pour le récepteur dépassant d'un facteur 300 celle de l'oxygène, on imagine combien il est difficile de le déloger, une fois que le gaz a été inhalé.

Une première mesure thérapeutique consiste à ventiler le malade, en lui administrant de l'oxygène pur, soit par masque, soit après intubation. Inutile de vous dire qu'une chambre hyperbare n'est disponible que dans une minorité infime des cas. ■

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 doivent être attentifs aux effets indésirables suivants : LIXIANA 15 mg - LIXIANA 30 mg - LIXIANA 60 mg, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION : Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosylate). - FORME PHARMACOLOGIQUE : Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FNAV) et présentant un ou plusieurs facteurs) de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et de l'EP chez les patients présentant une FNAV et de l'embolie systémique. La dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FNAV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et de l'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE/EP, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque réversibles (par exemple, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FNAV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [CrCl] de 15 à 50 ml/min) ; poids faible < 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P (P gp) suivants : ciclosporine, diltiazéme, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FNAV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale : Modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (< 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour ; Inhibiteurs de la P gp (Ciclosporine, diltiazéme, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une seule prise par jour. Les patients ne doivent pas prendre deux fois la dose prescrite le même jour pour compenser une dose oubliée. Retards du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FNAV ou un ETEV dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Retards par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) Lixiana - Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est < 2,5. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (Héparine, fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané à la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Retards du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue accrue doit être assurée pendant le relais de Lixiana à un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min), poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P gp), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient reçoit ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR > 2,0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR > 2,0 peut être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et d'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable > 2,0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Pour les indications : Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clairance de la créatinine (CrCl) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana.

CrCl) < 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une CrCl de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clairance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (CrCl en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en $\mu\text{mol/l}$: $(1,23 \times \text{âge [ans]} \times \text{poids [kg]} / (0,85 \text{ pour les femmes}) / (\text{créatinémie [}\mu\text{mol/l]}) \times 100)$; Pour la créatinine en mg/dl : $(1,40 - \text{âge [ans]} \times \text{poids [kg]} / (0,85 \text{ pour les femmes}) / (72 \times \text{créatinémie [mg/dl]}))$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la CrCl des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CrCl > 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (RT) (CrCl < 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

Uniquement modifiant l'histoséque (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensation vertigineuse, de diplopie, de sensation de malaise, de fièvre et/ou d'état de choc hémolytique. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. 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 : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilancia, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40, 40 - B-1000 Bruxelles, www.fda.be, aef@ec.europa.eu/drugs/etqs/index_fr.htm - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zeitstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 août 2016

NOUVEAU en anticoagulation

LIXIANA®

Seul LIXIANA® combine :

- Efficacité prouvée vs warfarine^{1,2}
- Réduction supérieure des saignements majeurs (FANV) et cliniquement significatifs (TEV) vs warfarine bien contrôlée^{1,2,***}
- Une prise par jour dans toutes les indications³



* chez les patients adultes ** après au moins 5 jours d'utilisation d'anticoagulant parentéral *** En cas de FANV, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 était l'incidence des saignements majeurs adjudiés par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée. Dans le cas de la TVP, le principal critère d'évaluation de la sécurité dans l'étude Hokusai-TEV était l'incidence des saignements cliniquement significatifs adjudiés (comprenant les saignements majeurs et les saignements non-majeurs cliniquement significatifs) par comparaison avec le traitement par warfarine bien contrôlée.

Dr Laurent Juncker

GYNÉCOLOGUE-OBSTÉTRICIEN,
DIRECTEUR MÉDICAL DU PÔLE FEMME
MÈRE ENFANT (PFME) DES HÔPITAUX
ROBERT SCHUMAN (HRS)

The right man at the right place !

Depuis le 15 août 2017, le Dr Laurent Juncker, gynécologue-obstétricien, occupe le poste de Directeur Médical du Pôle Femme Mère Enfant (PFME) des Hôpitaux Robert Schuman (HRS). Il reprend ainsi le flambeau du Dr Christiane Kieffer, partie récemment à la retraite. Conscient des responsabilités importantes et des défis à relever, le Dr Juncker est enthousiaste face à ses nouvelles tâches professionnelles.

Céline Buldgen

Une opportunité à saisir

A ce poste de Directeur Médical du Pôle Femme Mère Enfant, le Dr Juncker ne s'y attendait pas vraiment: *«Lorsque le Dr Claude Schummer, actuel Directeur Général des Hôpitaux Robert Schuman m'a convoqué dans son bureau, j'ai été très surpris de sa proposition... et littéralement séduit. A 52 ans, ce poste redonne un «nouvel élan» à ma carrière professionnelle. Je consacre aujourd'hui trois demi-journées par semaine à ma fonction de Directeur Médical; le reste du temps, j'exerce toujours comme gynécologue-obstétricien à la Clinique Bohler. Je suis convaincu d'avoir trouvé le juste équilibre. Certes, «j'ai du pain sur la planche», mais j'ai à cœur de relever tous les défis que je me lance.»*

Priorités actuelles et futures

En accédant au poste de Directeur Médical du Pôle Femme Mère Enfant, le Dr Juncker s'est engagé à mettre en place les grands axes prioritaires, définis par les Hôpitaux Robert

Schuman, et qui s'inscrivent dans une démarche d'amélioration de la qualité des soins offerts aux patients et de conformité aux normes internationales. En septembre dernier, les Hôpitaux Robert Schuman ont en effet mis en place une procédure d'accréditation de la démarche de qualité et de sécurité des soins. Leur choix s'est porté sur l'Accréditation Canada International (ACI).

Dès sa prise de fonction, le Dr Juncker a enclenché également des démarches préliminaires pour l'obtention de la certification OnkoZert, délivrée par la Deutsche Krebs Gesellschaft, et attestant de la qualité de la prise en charge du cancer du sein aux Hôpitaux Robert Schuman.

Dans une quête permanente de qualité et d'excellence, le Pôle Femme Mère Enfant est sur le point de recruter de nouveaux collaborateurs (médecins-gynécologues, pédiatres, spécialistes en échographie...), comme nous le confie le Dr Juncker: *«Nous devons contribuer au développement des compétences de notre équipe actuelle, et assurer la pérennisation de notre structure suite aux dé-*

parts à la retraite de certains confrères. Notre défi actuel est d'offrir une meilleure visibilité du Pôle Femme Mère Enfant aux étudiants en médecine et en soins infirmiers pour susciter des vocations de gynécologue, pédiatre ou de sage-femme. Notre équipe s'engage ainsi à participer régulièrement à des stands d'informations ainsi qu'à des journées de formation et d'échange, tel fut le cas lors du Training Day, organisé le 31 mars en collaboration avec l'Association Luxembourgeoise des Etudiants de Médecine (ALEM), et pour lequel nous avons présenté pour la première fois deux ateliers, l'un dédié à l'accouchement et l'autre à la prise en charge du nouveau-né.»

Pour répondre aux demandes actuelles, les HRS veulent développer des terrains de stage formateurs accrédités auprès de différentes universités pour des étudiants en spécialisation dont la gynécologie-obstétrique.

L'un des grands défis du Pôle Femme Mère Enfant, dans les mois qui viennent, sera de se conformer à la réforme de la loi hospitalière applicable depuis ce 1^{er} avril 2018. Toutes les maternités du Luxembourg pratiquant plus de 1500 accouchements/an se voient dans l'obligation de respecter un système de garde, pour lequel l'équipe (un gynécologue obstétricien, un anesthésiste réanimateur et un pédiatre) doit être présente sur site 24h/24. «Avec 2500 accouchements par an, la Clinique Bohler est directement concernée par cette obligation légale. Pour notre structure, il s'agit d'un challenge considérable en termes d'implémentation et d'organisation. Les spécialités concernées assurent cette garde sur place depuis le 1^{er} avril mais réclament une rémunération juste pour leur travail, celle-ci n'ayant pas été prévue par le législateur.»

Enfin, les équipes médicales et paramédicales du Pôle Femme Mère Enfant s'engagent à promouvoir l'accouchement physiologique pour garantir la sécurité de la mère et

QUI EST LE DR LAURENT JUNCKER ?

Né à Luxembourg en 1966

Marié, deux enfants

Médecin spécialiste en Gynécologie Obstétrique

- Études médicales à la faculté de médecine Pitié Salpêtrière à Paris
- Interne des Hôpitaux de Paris (spécialités chirurgicales-gynécologie-obstétrique), de 1991 à 1996
- Classé 5^e au concours d'Internat des Hôpitaux de Paris en 1991
- Chef de Clinique de la Faculté et Assistant des Hôpitaux de Paris, de 1996 à 1999
- Gynécologue-Obstétricien aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS) depuis 1999
- Directeur Médical du Pôle Femme Mère Enfant depuis 15 août 2017

Membre de plusieurs sociétés savantes et associations: Collège National des Gynécologues-Obstétriciens Français, Société Française de Sénologie et Pathologie Mammaire, European Society of Gynaecological Oncology, Société Française d'Oncologie Gynécologique, Société Luxembourgeoise de Gynécologie-Obstétrique, Association des Anciens Internes des Hôpitaux de Paris, Gynécologie sans Frontières.

Le 5 février dernier, les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) lançaient «Onco-learning», premier espace numérique au Luxembourg, s'adressant à tous les patients atteints d'un cancer, mais aussi à leurs proches, indirectement touchés par cette pathologie et potentiellement acteurs dans sa guérison. Le premier volet, portant sur le cancer du sein, a été développé avec le soutien d'Europa Donna Luxembourg (EDL). Le deuxième volet d'Onco-learning abordera d'autres formes de cancers, dont ceux du côlon et de la prostate.»

DR LAURENT JUNCKER



INTERVIEW DU MOIS

de l'enfant, en suivant les recommandations publiées par la Haute Autorité de Santé (France) fin 2017.

onco-learning.lu/cancerdusein

Dans le cadre de la prise en charge des patientes, le Pôle Femme Mère Enfant donne une place prépondérante à l'éducation à la santé. Cet axe de travail est soutenu par le développement de deux outils multimédias. «*Notre première plate-forme, CBK-learning.lu, a vu le jour il y a 7 ans, et est consacrée entièrement à des thèmes en lien avec la santé des femmes: la grossesse, l'accouchement, le nouveau-né et la gynécologie. Aujourd'hui,*



nous l'avons complétée par un nouvel espace numérique, onco-learning.lu/cancerdusein.», explique le Dr Juncker.

LES GRANDES ÉVOLUTIONS DU PÔLE FEMME MÈRE ENFANT

En 1956, la Clinique Bohler, établissement spécialisé en chirurgie générale et gynécologie/obstétrique voit le jour au 104, route d'Arlon. Elle y développera son activité jusqu'au 31 décembre 2005, assurant chaque année environ un tiers des naissances du pays.

- Le 1^{er} janvier 2006, la Clinique Bohler fut transférée sur le site du Kirchberg, dans de nouvelles infrastructures. Inaugurée le 6 janvier 2006, elle conserva sa propre identité en ce qui concerne les soins médicaux et la gestion, tout en mettant l'accent sur le développement de synergies avec l'hôpital Kirchberg.
- En avril 2014, suite à la fusion entre les établissements de la Fondation Françoise Elisabeth et la ZithaKlinik, la Clinique Bohler devient le Pôle Femme Mère Enfant des Hôpitaux Robert Schuman (HRS). Ses activités principales s'articulent autour du suivi prénatal, de l'accouchement, de la prise en charge du nouveau-né, de l'éducation et de l'accompagnement du couple à la parentalité; de la procréation médicalement assistée, de la gynécologie chirurgicale et médicale; et enfin, de la prise en charge des cancers mammaires et gynécologiques et de la chirurgie plastique.
- Le mois de novembre 2016 est marqué par l'ouverture d'une extension de la maternité: l'aile Adagio. Cet espace au design moderne offre aux patientes un univers cocooning, rassurant, au mobilier cosy propice à la sérénité de la future maman tout en assurant une prise en charge médico-soignante de qualité.

Le 5 février dernier, la Fondation Hôpitaux Robert Schuman (FHRS) et l'association Europa Donna Luxembourg (EDL), coalition européenne contre le cancer du sein, ont convenu d'un partenariat pour le développement et le lancement de cette plate-forme. Europa Donna Luxembourg offre ainsi son aide pour la contribution rédactionnelle en assurant une vérification de la compréhension des textes pour les patientes et leurs proches, une transmission des besoins des femmes concernées, une proposition de thèmes d'actualité et un recueil de témoignages. Cette contribution s'étend à une donation annuelle de 5.000€, pour une durée initiale de 3 années consécutives depuis le 1^{er} décembre 2017.

onco-learning.lu/cancerdusein offre la possibilité au patient et à ses proches de s'informer, de manière fiable, sur les moyens de prévention, les facteurs de risque, les traitements actuels et futurs. Elle propose ainsi différents outils pédagogiques: tutoriel autopalpation, fiches connaissances, quizz dépistage, témoignage patiente et entourage, vidéo d'une *Breastcare Nurse* et d'un oncologue. «*Les premières statistiques sont très encourageantes. Jusqu'à fin avril il y a eu 1087 visites, les pages les plus consultées sont: les symptômes, les différents types de cancer et le dépistage individuel. Nous pensons que la conférence de presse et les reportages dans les médias ont joué un rôle important. Le relai via les sites de RTL et du Quotidien a été prépondérant. Par ailleurs, il y a eu un bon écho suite aux publications sur nos réseaux sociaux et nos sites web.*», se réjouit le Dr Juncker. ■

Sources de l'article:

- D'après l'interview du Dr Laurent Juncker.
- <https://www.hopitauxschuman.lu/notre-offre-de-soins/pole-femme-mere-enfant>
- Signature Convention Europa Donna Luxembourg et FHRS pour le lancement d'un site e-learning dédié aux personnes souffrant d'un cancer du sein (ONCO-learning/cancer du sein)
- Communiqué de presse.

1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Symbicort Turbohaler 160 microgrammes/ 4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque dose délivrée (la dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. 730 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Poudre pour inhalation. Poudre blanche. 4. **DONNEES CLINIQUES: 4.1 Indications thérapeutiques: Asthme:** Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est indiqué: soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire », soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action. Maladie pulmonaire chronique obstructive (BPCO): Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume maximal expiré en une seconde (FEV₁) < à 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 4.2 **Posologie et mode d'administration:** Voie d'administration: voie inhalée. **Posologie: Asthme:** Symbicort n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de Symbicort est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudra prescrire les doses appropriées d'agonistes β_2 -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de Symbicort reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Il existe deux stratégies de traitement par Symbicort: A. **Symbicort traitement d'entretien:** Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. B. **Symbicort traitement d'entretien et des symptômes:** Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. C. **Symbicort traitement d'entretien:** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise. **Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus):** 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum. **Adolescents (12-17 ans):** 1-2 inhalations deux fois par jour. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration quotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de Symbicort, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde inhalé est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. **Enfants (6 ans et plus):** Une dose plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans. **Enfants de moins de 6 ans:** Etant donné que les données disponibles sont limitées, Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans. **Symbicort traitement d'entretien et des symptômes:** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Symbicort et utilisent aussi Symbicort, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Symbicort en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort chez les patients avec: un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise - des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de Symbicort pour le traitement des symptômes. **Doses recommandées: Adultes et adolescents (12 ans et plus):** la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise. Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être soumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être réévalué. **Enfants en dessous de 12 ans:** le traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants. **BPCO: Doses recommandées: Adultes:** 2 inhalations deux fois par jour. **Information générale: Groupes particuliers de patients:** Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de Symbicort chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie. **Mode d'administration: Instructions pour un usage correct du Symbicort Turbohaler:** L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. **N.B.:** Il est important de donner au patient les instructions suivantes: - lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur Symbicort Turbohaler; - inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons; - ne jamais expirer dans l'embout buccal; - replacer le couvercle de l'inhalateur Symbicort Turbohaler après utilisation; - se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. - Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur Symbicort Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. 4.3 **Contre-indications:**

Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/dose	Prix public	Remboursement
120 doses	34,21 €	100%
60 doses	29,23 €	100%



Des instants à couper le souffle,
sans avoir le souffle coupé

LA DIFFÉRENCE C'EST **Symbicort®**
budésonide/formotérol

Hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient mentionné à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). 4.4 **Effets indésirables:** Comme Symbicort contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration si-multanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2 -adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). **Tableau 1: Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations** Fréquence: Fréquent **Effets indésirables:** - Infections par candida au niveau de l'oropharynx - Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) • **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système immunitaire Fréquence: Rare **Effets indésirables:** Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique • **Classe de systèmes d'organes:** Affections endocriniennes Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse • **Classe de systèmes d'organes:** Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquence: Rare **Effets indésirables:** Hypokaliémie - Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Hyperglycémie • **Classe de systèmes d'organes:** Affections psychiatriques Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil - Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants) • **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système nerveux Fréquence: Fréquent **Effets indésirables:** Maux de tête, tremblements - Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Vertiges - Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Troubles gustatifs • **Classe de systèmes d'organes:** Affections oculaires Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Vision floue (voir également rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP) Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Cataracte et glaucomes • **Classe de systèmes d'organes:** Affections cardiaques Fréquence: Fréquent **Effets indésirables:** Palpitations - Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Tachycardie - Fréquence: Rare **Effets indésirables:** Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles - Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc • **Classe de systèmes d'organes:** Affections vasculaires Fréquence: Très rare **Effets indésirables:** Tension instable • **Classe de systèmes d'organes:** Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales Fréquence: Fréquent **Effets indésirables:** Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque - Fréquence: Rare **Effets indésirables:** Bronchospasme • **Classe de systèmes d'organes:** Affections gastro-intestinales Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Nausées • **Classe de systèmes d'organes:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Eczyformes • **Classe de systèmes d'organes:** Affections musculo-squelettiques et systémiques Fréquence: Peu fréquent **Effets indésirables:** Crampes musculaires, l'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi se rincer leur bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ». Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du "wheezing" (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaissent probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'un traitement par corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoides, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes β_2 -adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. **Population pédiatrique:** Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes inhalés (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 via: **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 - e-mail: adversedrugreactions@fagg-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:** NV AstraZeneca SA - Rue Egide Van Ophem 110 - B-1180 Bruxelles - Tel: +32(0)2/370 48 11 6. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** BE220534 7. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE:** Médicament soumis à prescription médicale 8. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** Date de mise à jour du texte: 09/2017. Date de l'approbation du texte: 10/2017. Les prix sont disponibles pour consultation et/ou remise sur simple demande auprès de votre délégué médical. * Pour les prix: CNS Lu-liste positive.





Quand «cépages» rime avec «voyages»

Même si la Bible décrit Noé comme le premier vigneron, les origines de ce breuvage, initialement destiné aux besoins du culte, remontent à plusieurs millénaires avant celui-ci. L'Iran semble avoir été précurseur en terme de vinification, avant que la Méditerranée toute entière généralise la viticulture. Même les Chinois en buvaient quelque vingt siècles avant notre ère. Allons explorer bien au-delà des frontières gauloises quelques destinations, où l'on fait bon usage du raisin.

Par Charles – Oenodysey

L'Afrique du Sud

Le vignoble sud-africain est l'un des plus vieux du «Nouveau Monde». Implanté au XVII^e par les protestants français, les Huguenots, puis développé par les Hollandais, la viticulture s'est surtout répandue dans la province du Cap (Western Cape) sur la côte atlantique. Quatre régions, ou appellations, définissent quasi à elles seules le vin sud-africain: Constantia, Stellenbosch, Paarl et Franschoek. Déjà, au XVIII^e siècle, le Vin de Constance issu de la région du Cap ravissait les papilles européennes. C'est cependant seulement à la sortie de prison de Nelson Mandela qu'un vent de changement et de réforme va souffler sur le pays

et sur la filière viticole. Dans ce pays, où l'appellation «vin d'origine» vous garantit que le raisin utilisé est issu de la région, le cépage local incontournable est le Pinotage.

Si vous poussez jusque là, profitez-en pour faire un safari photo dans une des nombreuses réserves et logez dans une ecolodge ou un hôtel tel que le Clouds Estate de Stellenbosch avec vue sur les montagnes et les vignobles éponymes et de Franschoek.

La Bosnie-Herzégovine

Il y a peu de vins en Bosnie Herzégovine: on trouve quelques rares vins blancs ou rouges dans la frange à majorité croate de la fédération croa-

to-musulmane de Bosnie Herzégovine (entre la frontière croate et les environs de Mostar).

Les meilleurs vins de Bosnie Herzégovine sont peut-être situés dans la république Srpska, dans la région de Trebinje et plus précisément près du monastère de Trvdos. Les moines orthodoxes du monastère travaillent la vigne et produisent des vins de qualité et des liqueurs locales, conservés dans leurs caves où on peut assister à des dégustations par les moines eux-mêmes.

Une route des vins de Bosnie Herzégovine a même été créée en 2007; elle unit exceptionnellement les entités de Bosnie, Herzégovine (Mostar, Caplina, Ljubuski, Stolac, Medjugorje, Citluk) et Srpska (Trebinje). On cultive ici des cépages locaux et rares, produisant un vin blanc, Zilavka, un vin blanc sec, le Kameno, et un vin rouge Blatina (notamment de Broto, rouge et assez sec). De même, en quantités plus modestes, on rencontrera des vins tels que le Trnjak, Plavac et Vranac, vin le plus populaire du Montenegro.



La Croatie



La Hongrie

La Croatie

La production de vin en Croatie est une activité très ancienne, comme en témoignent les découvertes récentes indiquant que cette activité existait à l'âge du bronze, au temps des Illyriens. Deux mille crus y bénéficient d'une indication géographique. Des études récentes lui attribuent même la paternité du cépage Zinfandel, plus connu en Australie, (Crljenak Kaštelanski en Croatie). Votre palais ne sera donc pas dépaycé.

Quatre régions viticoles se disputent la vedette: la Dalmatie, l'Istrie la Slavonie et la région occidentale de Plešivica (autour de Zagreb). Si vous êtes amateurs de truffes, orientez-vous alors vers l'Istrie.

Du mousseux de qualité au vin doux Bermet, vous aurez de quoi déguster entre deux visites de villes intemporelles telles que Trogir. Pour apprécier

la richesse architecturale et la nature croates différemment, vous pouvez aussi vous laisser tenter par une visite des nombreux sites de tournages de Game of Thrones, James Bond ou Star Wars. Devenue une destination phare, la Croatie est vraiment à apprécier à la mi-saison pour profiter du climat en évitant les flots de touristes.

La Hongrie

C'est en 1703, que Louis XIV reçut en cadeau une bouteille de vin de Tokaj. Il apprécia tellement le nectar, qu'il le proclama «vins des rois et roi des vins». Ce breuvage, d'ailleurs classé au patrimoine mondial de l'UNESCO, se veut le compagnon parfait du foie gras local, mais aussi de plateaux de fromages de toutes origines. Il est fait à partir du cépage Furmint cultivé sur 7.000 hectares de terre volcanique. L'appellation Tokaj est d'ailleurs en Eu-

rope uniquement réservée au vignoble hongrois au détriment des Tocai italiens et Tokay alsaciens, en échange de l'abandon de celle de "Magyar Konyak" au profit de la France.

Si le Tokaj est maître au Nord, en Transdanubie du Sud, le vin rouge s'est fait sa place, notamment sur les flancs du mont Villanyi, où sur des terroirs tels que Kopar, Remete et Konkoly, se combinent à la perfection cabernet sauvignon, cabernet franc et merlot. Néanmoins de nombreux cépages indigènes tels que le Kékfrankos, le Kadarka ou le Kékoporto donnent aussi aux vins rouges des saveurs bien particulières et représentatives des terroirs plantés, alors que les vins blancs rassemblent des cépages assez proches de leurs cousins alsaciens, exception faite du Kéknyelu.

Les moins aventureux se contenteront de visiter Budapest et peut être de

**VOYAGES
CÉPAGES
PARTAGE**

WWW.OENODYSSEY.COM
+32 63 57 29 69
INFO@OENODYSSEY.COM

Oenodysséy
WINE TRAVEL DESIGNERS





Le Liban



descendre dans les sous-sols caverneux de l'hôtel Hilton sur les rives du Danube, où est cachée une cave dédiée à la dégustation pour quelques amateurs, avant de se glisser dans les thermes répandus dans la capitale.

Le Liban

Le vignoble libanais est dissimulé de la capitale Beyrouth par le Mont Liban et se concentre dans la vallée de la Bekaa, proche de la Syrie et d'Israël. On y retrouve des cépages bordelais comme rhodaniens, mais qui prennent des saveurs bien particulières dans ce berceau de la viticulture. Balbeek n'héberge en effet pas sans raison le temple de Bacchus. C'est bien à ces lieux que l'écrivain oenophile Hugh Johnson aurait attribué des pépins de raisin datant du néolithique, soit vieux de quelque 10.000 ans.

Pour se démarquer de l'influence historique française et produire des vins 100% du cru, les viticulteurs vinifient aujourd'hui aussi l'obeidi, cépage utilisé pour la réalisation de l'Arak, l'apéritif local. Les acteurs clés restent Ksara, Château Kefraya et Château Musar.

La générosité des vins libanais se combine à merveille avec l'affluence de leur mezze. Cet assortiment d'entrées froides, puis chaudes, suivi bien souvent de grillades accompagnées de riz, pour finir avec des crêpes fourrées ou

des fruits frais tranchés. Vous l'aurez compris, bien que le mezze rassemble des ingrédients sains, frais et cuisinés avec un minimum de matières grasses, cela reste un repas plus que généreux, qui ne conviendra pas aux appétits d'oiseaux, mais bien aux épicuriens.

Outre les vins, la multitude de ruines principalement romaines, mais aussi les grottes de Jetta ou les forêts de cèdres, l'emblème du pays, finissent de justifier un voyage dans ce pays où l'hospitalité est un don inné.

Le Portugal

Le porto vient immédiatement à l'esprit quand on mentionne les vignobles portugais, et pourtant, il y a là encore tant à découvrir. Le Madère contribue aussi à la renommée viticole nationale, tant ce vin muté accompagne agréablement une fin de repas (comme un début d'ailleurs). Mais on dénombre aussi une multitude d'autres vins intéressants issus de cépages internationaux (Chardonnay, Pinot noir,...) ou locaux (Tinto roriz ou Touriga nacional, par exemple, en rouge, Alvarinho ou Avesso en blanc). Madère a aussi ses cépages autochtones: Bairrada ou Bual en blanc, et Tinta negra en rouge).

L'appellation vinho verde, bien souvent utilisée, ne se limite pas aux vins blancs. L'adjectif verde (vert) sert ici à



Le Portugal

identifier un vin jeune produit proche de la région de Porto.

D'autres régions se distinguent encore: l'Alentejole, Bairrada, Beiras, Dao, Douro, l'Estremadura, le Minho et les Terras do Sado. Mais, à tout seigneur tout honneur, ce fut bien le porto qui, en 1756, vit sa région de production délimitée pour créer la première appellation d'origine contrôlée au monde, bien avant les Français, les Italiens ou les Espagnols.

Le vin est vecteur de rencontres, de partages et de découvertes, la découverte d'un autre sol, d'une autre culture, d'une autre gastronomie. Il véhicule des valeurs humaines et historiques, mais apporte aussi du plaisir tant dans la dégustation que dans la compagnie avec laquelle nous le partageons. ■

Pour plus d'informations sur des balades œnologiques, www.oenodysey.com

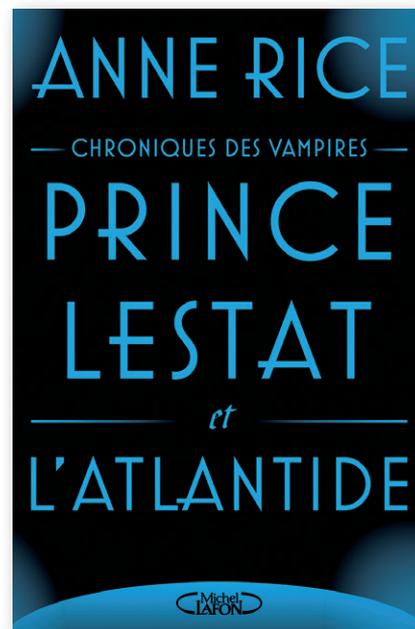
Qui est la Voix ?

«On pensait ne plus le revoir, tant sa créatrice avait été formelle. Et puis Anne Rice a craqué. À 75 ans, avec *Prince Lestat* et *Prince Lestat et l'Atlantide*, elle redonne vie à Lestat le vampire, peut-être le porteur de crocs le plus fameux depuis le *Dracula* de Bram Stoker.» (Le Monde diplomatique).

Evy Werber

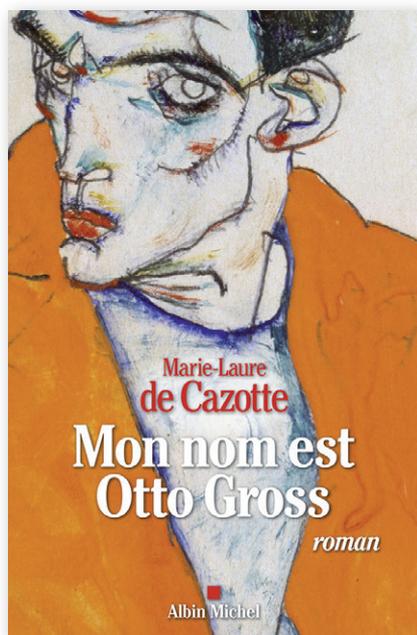
Qui est la Voix ? Et surtout quelles sont ses intentions ? Puissante et séductrice, elle tire les vampires les plus anciens de leur sommeil, parvenant à les asservir pour qu'ils exterminent les novices. Et tout espoir semble perdu quand la grande Maharet, troublée et impuissante, décide de fuir toute rencontre avec ses semblables et s'isole

du reste du monde avec sa jumelle Mekare, la porteuse du Noyau sacré, l'origine de tous les Buveurs de sang. Un seul être, dont tous connaissent le nom, paraît de nouveau pouvoir guider les Enfants de la Nuit dans cette obscurité. L'éblouissant rebelle sans foi ni loi, l'enfant terrible, le prince insolent: Lestat. ■



Ce n'est pas un homme, c'est de la dynamite !

Marie-Laure de Cazotte, auteur de «*À l'ombre des vainqueurs*», récompensé par de nombreux prix littéraires dont le Prix du Roman historique, retrace avec brio et profondeur l'épopée de cet esprit considéré par Michel Onfray comme «le grand oublié de l'histoire de la psychanalyse».



Pionnier de la psychanalyse, neurologue visionnaire, anarchiste et féministe radical, fondateur du «mouvement érotique», végétarien convaincu, écologiste avant l'heure et inspirateur des dadaïstes, Otto Gross (1877-1920) est une figure centrale de la modernité. À Monte Verità, une colonie pré-hippie où se croisent Hermann Hesse, Isadora Duncan et le révolutionnaire Kropotkine, il est le gourou d'une jeunesse en quête de liberté sexuelle et de nature. Disciple rebelle de Sigmund Freud, il fait basculer le destin de Carl Gustav Jung qui le nomme son «frère jumeau» avant de le déclarer dément.

Son internement sur ordre de son père, le professeur Hans Gross, célèbre criminaliste, incendie la presse

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > Des romans, *Prince Lestat et l'Atlantide*, d'Anne Rice

Merci aux éditions Michel Lafon.

- > Des romans, *Mon nom est Otto Gross*, de Marie-Laure de Cazotte

Merci aux éditions Albin Michel.

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

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

européenne et mobilise Apollinaire, Blaise Cendrars et toute l'intelligentsia en lutte contre le patriarcat. Dans cette fresque romanesque qui nous entraîne en Patagonie, à Zurich, Munich, Berlin, Vienne, et jusqu'au cœur de la Grande Guerre. ■



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^{er} étage du site CHL Maternité

Mardi 29 mai 2018

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

Mardi 12 juin 2018

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

13^{ème} 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



Développement de votre programme d'entraînement personnalisé

Infos: tél.: +352 40 144 22 33
zithaaktiv@zitha.lu

- Entraînement de la mobilité
- Entraînement de la condition physique
- Entraînement de la mémoire/cognition

Suivi psychologique individuel.

Fitness coach individuel.

Bilan neuropsychologique avec rapport détaillé (mémoire, concentration, attention).

Programmes MobilFit ou NeuroFit.

Abonnement fitness - entraînement individuel encadré sur machines.

Geburtsvorbereitung

Itzig, Beginn jeweils Juni, August, Oktober

HypnoBirthing®

Beginn im Juni

(Für Paare mit Geburtstermin ab Anfang August 2018)

Stillvorbereitungskurs

Itzig: 07.06./18.10.

Babymassage (1-6 Monate)

Itzig: ab 16.05. jeweils mittwochs (5 Termine)

Grosbous: ab 05.06. jeweils dienstags (5 Termine)



Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lundi 4 juin 2018

Utiliser sa pompe à insuline à 100%
- Mieux connaître les différentes fonctions de la pompe à insuline et ses possibilités ("AccucheK" et "Medtronic")

- Bolus duo/carré, basale temporaire, différents cathéters, capteur, etc...

Animé par Dr D. de la Hamette et les infirmières de la Clinique du diabète)



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 ■

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 women¹. Now in combination with palbociclib, FASLODEX® is your first line partner of choice to extend PFS for pre/peri & postmenopausal women with ER+ ABC.²

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). **Chez les femmes en pré- ou péri-ménopause**, le traitement en association avec le palbociclib doit être associé à un agoniste de l'hormone de libération de la lutéïnostimuline (LHRH). **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/péri-ménopause 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). La sécurité et l'efficacité n'ont pas été évaluées chez les patientes atteintes d'insuffisance rénale sévère (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^a Affections du système immunitaire Très fréquentes Réactions d'hypersensibilité^b Peu fréquentes Réactions anaphylactiques Troubles du métabolisme et de la nutrition Fréquentes Anorexie^c Affections du système nerveux Fréquentes Céphalées Affections vasculaires Très fréquentes Bouffées de chaleur^d Fréquentes Thromboembolies veineuses^e Affections gastro-intestinales Très fréquentes Nausées Fréquentes Vomissements, diarrhées Affections hépatobiliaires Très fréquentes Enzymes hépatiques élevées (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines)^f Fréquentes Bilirubine élevée^g Peu fréquentes Insuffisance hépatique^h, hépatiteⁱ, gamma-GT élevée^j Affections de la peau et du tissu sous-cutané Très fréquentes Rash^k Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquentes Douleurs articulaires et musculo-squelettiques^l Fréquentes Dorsalgies^m Affections des organes de reproduction et du sein Fréquentes Hémorragie vaginaleⁿ Peu fréquentes Moniliasse vaginale^o, leucorrhée^p Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquentes Asthénie^q, réactions au site d'injection^r Fréquentes Neuroopathie périphérique^s, sciatique^t Peu fréquentes Hémorragie au site d'injection^u, hémorragie au site d'injection^v, névralgie^w Includ des effets indésirables pour lesquels l'étendue exacte de la contribution de FasloDEX ne peut être évaluée en raison de la maladie sous-jacente. ^a 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. ^b 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 (ou 560) est le nombre de patients des études cliniques majeures, ce qui correspond à la catégorie de fréquence « peu fréquent ». ^c Includ : arthralgies, et, moins fréquemment, douleurs musculo-squelettiques, myalgies et douleurs dans les extrémités. ^d La catégorie de fréquence diffère entre les données de tolérance poolées et FALCON. Cet effet indésirable n'a pas été observé dans FALCON. ^e 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** **FasloDEX + Palbociclib (N=345) FasloDEX + placebo (N=172) Tous grades n (%) Grade ≥ 3 n (%) Grade ≥ 3 n (%) Infections et infestations Très fréquent Infections^a 163 (47,2) 11 (3,2) 54 (31,4) 5 (2,9) Affections hémorragiques et du système lymphatique Très fréquent Neutropénie^b 287 (83,2) 228 (66,1) 7 (4,1) 1 (0,6) Leucopénie^c 183 (53,0) 105 (30,4) 9 (5,2) 2 (1,2) Anémie^d 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^e 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^f 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 ; ^a Les termes préférentiels (PT) sont répertoriés selon le dictionnaire MedDRA 17.1. ^b Le terme infections inclut tous les PT de la classe de systèmes d'organes infections et infestations. ^c Le terme neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, neutrophiles diminués. ^d Le terme leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie, globules blancs diminués. ^e Le terme anémie inclut les PT suivants : anémie, hémoglobine diminuée, hématocrite diminué. ^f Le terme thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, numération plaquettaire diminuée. ^g Le terme stomatite inclut les PT suivants : stomatite aphteuse, chéilite, glossite, glossodynie, ulcération buccale, inflammation muqueuse, douleur buccale, gêne oropharyngée, douleur oropharyngée, stomatite. ^h 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 e-mail: 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 **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

MAI 2018

Jeudi 17/05 à 19h

Société Luxembourgeoise de Biologie Clinique

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Thème: Les angioedèmes à bradykinine: de la biologie à la clinique
Orateur(s): Dr S. Luyasu, Ph. J-H. François
Info: 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

JUIN 2018

LUXPHA: conférence-débat inaugurale

Mercredi 06/06 à 15h30

Lieu: Amphithéâtre du CHL
Thème: Enjeux de santé publique en Europe et pistes pour une stratégie nationale au Luxembourg
Info: www.chl.lu

EN PARTENARIAT AVEC:


Jeudi 07/06 à 17h

Séminaire en Chirurgie générale et Urologie

Lieu: Salle de staff de l'unité 30 au 3^{ème} étage du CHL Centre
Thème: Prise en charge des fistules

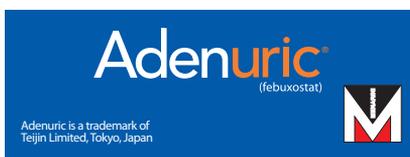
post chirurgie oesogastrique
Orateur: Dr S. Makkai-Popa
Info: www.chl.lu

Heart Meets Brain

Samedi 9/06 de 9h à 12h30

Lieu: Amphitheater CHL Centre
Orateur(s): Dr J.C. Beissel, Dr M. Reiff, Pr M. Maschke, Dr R. Metz
Info: www.chl.lu

EN PARTENARIAT AVEC:

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

Lundi 11/06 à 19h

Conférence des Hôpitaux Robert Schuman

Lieu: Auditorio de l'Hôpital Kirchberg
Thème: Cancer et personnes âgées, l'avis du gériatre
Orateur: Dr V. Mauron
Info: www.hopitauxschuman.lu - Valérie Duguet (2888-3331)

Mardi 12/06 de 17h à 18h

Les mardis en neurosciences

Lieu: Salle R2 B du CHL Centre
Thème: Licht, Schlaf, Neurodegenera-

tion: ein Kammerspiel
Orateur: Pr N. Diederich
Info: www.chl.lu

Mardi 12/06 à 19h

Conférence Groupe Ortholux

Lieu: Amphithéâtre du 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

Samedi 16/06 de 8h à 13h

Alformec

Lieu: Mondorf
Thème: Formation en médecine préventive
Info: www.alformec.lu

Mardi 26/06 de 8h15 à 9h15

Réunions Mucoviscidose & Maladies Associées

Lieu: Salle de staff U40, 4^{ème} étage, CHL
Thème: Cas Clinique
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

FORZATEN/HCT®

JUILLET 2018

Mardi 10/07 de 17h à 18h**Les mardis en neurosciences**Lieu: Salle R2 B du CHL CentreThème: Traitement des troubles anxieux par la réalité virtuelle: Du laboratoire au cabinetOrateur: Pr Ch. PullInfo: www.chl.lu

SEPTEMBRE 2018

Lundi 10/09 de 8h15 à 8h45**Chest Consensus Meeting**Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHLThème: Bon usage des NOACOrateur(s): Dr S. De Wilde, Dr V. SchlesslerInfo: www.chl.lu**Mardi 19/09 de 8h15 à 9h15****Réunions Mucoviscidose & Maladies Associées**Lieu: Salle de staff U40, 4^e étage, CHL
Thème: Mise en route de l'étude MucoAirOrateur: S. GarnierInfo: www.chl.lu

OCTOBRE 2018

Mercredi 03/10 de 13h à 17h**Colloques médico-sportifs**Lieu: Amphithéâtre CHLThème: Tendinopathie et actualités thérapeutiquesOrateur: Pr J.F. KauxInfo: www.chl.lu**Lundi 08/10 de 8h15 à 8h45****Chest Consensus Meeting**Lieu: Salle de staff de l'unité 40, CHLThème: Nouveautés dans l'asthmeOrateur: Dr C. CharpentierInfo: www.chl.lu**Mardi 10/10 de 8h15 à 9h15****Réunions Mucoviscidose & Maladies Associées**Lieu: Salle de staff U40, 4^e étage, CHLThème: Evaluation de l'Orkambi – cas cliniqueInfo: www.chl.lu**BELSAR®****Vendredi 12/10****13^{ème} Journée d'Etude**Lieu: Alvisse Parc HôtelThème: Environnement et santé: agir aujourd'hui pour les générations futuresOrateur(s): Mme M. Chevalier,

Pr P. Martin, M Ph. Perrin

Info: secrétariat de rédaction:

(+ 352) 263339002 –

myriam.pirretz@hopitauxschuman.lu

– www.cbk.lu

Mercredi 20/10 de 8h à 15h**Colloques médico-sportifs**Lieu: Amphithéâtre CHLThème: SLKS Symposium 2018

Organisé par SLKS

Info: www.chl.lu**Retrouvez l'agenda
Semper détaillé sur
www.mediquality.lu**N°102 - MAI 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**Photographe Semper**

Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéroDr Dehesbaye, Dr M. Gantenbein,
Dr H. Kugener, Samuel, E. Werber**Production et impression**Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.luSemper Luxembourg est
imprimé sur du papier certifié
issu de la gestion responsable
des forêts.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 relationsMicheline Legrand
Tél. +32 475 306 3111
mlegrand@dsb.lu**Directeur général**Dr Eric Mertens
Tél. + 352 27 86 01 87
drmertens@dsb.lu

NOUS LES GYNÉCOLOGES



**LAISSEZ LES TAUX
DE LDL-C ÉLEVÉS
DERRIÈRE VOUS**

**AJOUTEZ REPATHA[®]
POUR UNE RÉPONSE
MAXIMALE DÈS
LE DÉPART¹**



▼ 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 la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

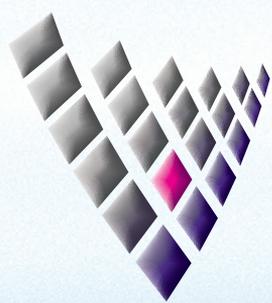
1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) (Sureclick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. DONNÉES CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte ; Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote ; Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. L'effet de Repatha sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'a pas encore été déterminé. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex. : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte : La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans : La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Les patients sous aphasie peuvent commencer le traitement à raison de 420 mg toutes les deux semaines afin de le faire correspondre à leur calendrier d'aphérèse. **Patients insuffisants rénaux :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 mL/min/1,73 m²). **Patients insuffisants hépatiques :** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ; voir la rubrique 4.4 pour les patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée et sévère. **Patients âgés (≥ 65 ans) :** Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique :** La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. Aucune donnée n'est disponible. La sécurité et l'efficacité de Repatha chez les enfants âgés de moins de 12 ans n'ont pas été établies dans l'indication d'hypercholestérolémie familiale homozygote. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration :** Voie sous-cutanée. Repatha doit être administré par injection sous-cutanée dans l'abdomen, la cuisse ou le haut du bras. Les sites d'injection doivent être alternés et le produit ne doit pas être injecté dans des régions où la peau est sensible ou présente une ecchymose, une rougeur ou une induration. Repatha ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. La dose de 420 mg une fois par mois ou toutes les deux semaines doit être administrée en utilisant trois stylos préremplis dans un délai de 30 minutes. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. Chaque stylo prérempli est à usage unique. Pour plus d'instructions concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables médicamenteux les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots portant sur l'hypercholestérolémie primaire et sur la dyslipidémie mixte, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (4,8 %), une infection des voies respiratoires supérieures (3,2 %), des dorsalgies (3,1 %), des arthralgies (2,2 %), la grippe (2,3 %), et des nausées (2,1 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Tableau résumé des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés menés chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire, de dyslipidémie mixte et chez des patients atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 < 1/100), rare (≥ 1/10 000 < 1/1000) et très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha :** **Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection. **Description de certains effets indésirables :** **Réactions au site d'injection :** Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient un érythème, une douleur et une ecchymose au site d'injection. **Population pédiatrique :** Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans souffrant d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans des études cliniques. Aucune différence en matière de tolérance n'a été constatée entre les patients adolescents et adultes dans le contexte de l'hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de Repatha au sein de la population pédiatrique atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte n'ont pas été établies. **Sujets âgés :** Bien qu'aucun problème de sécurité n'ait été observé chez des patients de plus de 75 ans, les données sont limitées dans cette tranche d'âge. Parmi les 6026 patients inclus dans des essais cliniques avec Repatha, 1779 (30 %) avaient ≥ 65 ans, et 223 (4 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immunogénicité :** Dans des études cliniques, 0,1 % des patients (7 patients sur 4846 atteints d'hyperlipidémie familiale homozygote et de dyslipidémie mixte, et aucun des 80 patients présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote) traités par au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison (4 d'entre eux présentant une positivité transitoire). Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; www.afmps.be ; adversereactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Alrée Marconi, L-2120 Luxembourg ; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, 5 Avenue Ariane, B-1200 Bruxelles, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** septembre 2016.

AMGEN[®]

Cardiovascular

1. Repatha[®] Résumé des caractéristiques du produit, dernière version.

E.R. s.a. Amgen avenue Ariane 5, 1200 Bruxelles - BL-P-145-0815-112147(5) – date de création 14 fév 2018

A graphic element for the Xarelto logo, composed of a grid of squares in shades of grey and purple, forming a stylized, downward-pointing shape.

Xarelto[®]
rivaroxaban

10
years
Generation Xarelto[®]
2008-2018