N°109 - JANVIER 2019

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

Semper LUXEMBOURG

CONGRES
31e Congrès de la Société Française de Rhumatologie

INTERVIEW DU MOIS
Dr Jean-François Wilmart

INTERVIEW EXCLUSIVE
Etienne Schneider

PEOPLE
Dr Daniela Modert-Pascu

PREVENTION
Egalement une affaire multidisciplinaire

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Cupidon a des ailes en carton*, de Raphaëlle Giordano, et du livre *Colette et Jacques*, de Olivier Duhamel.

Prévoyez.

Pour plus de confort.

horizont pro

RÉGIME COMPLÉMENTAIRE DE PENSION

Le 1er janvier 2019, le Régime Complémentaire de Pension réservé aux salariés sera étendu aux indépendants et professions libérales.

Avec **horizont pro** de Foyer, vous préparez votre retraite sereinement tout en profitant de déductions fiscales.

Rendez-vous sur **independant.foyer.lu** ou chez **votre agent Foyer**.

Foyer

Einfach fir lech do

Foyer.lu

Produit distribué par Foyer Vie S.A., 12 rue Léon Laval, L-3372 Leudelange

LUXEMBOURG GOLD QUALITY PRIZE
PRIX LUXEMBOURGEOIS DE
LA QUALITÉ ET DE L'EXCELLENCE 2018

Edito

L'heure des bonnes révolutions

Ne cherchez pas, chers confrères et lecteurs de *Semper Luxembourg*, la coquille dans le titre de ce premier édito de 2019. Je pense en effet que c'est en termes de révolutions qu'il faudrait aborder les changements qui nous attendent.

Non pas des révolutions fluorescentes autour de ronds-points mais des révisions de certitudes quant à l'univers qui nous entoure professionnellement et politiquement. L'échange que nous avons eu pour ce numéro avec Etienne Schneider, à l'aube de sa législature, en énumère déjà une série, avec en commun dénominateur le numérique. La santé de demain sera ainsi «e» ou ne sera pas, de l'analyse des données au dossier patient en passant par la télémédecine.

Autre tendance qui s'accentuera dans le futur: le décloisonnement de tous les secteurs de la santé. Chaque congrès, chaque formation, conclut à l'importance de la multidisciplinarité entre spécialités médicales. Nous pensons que cela ne suffit pas, et que l'heure est à la collaboration entre tous les professionnels qui encadrent les patients: médecins - spécialistes et généralistes, pharmaciens, personnel infirmer, travailleurs sociaux. C'est là un autre enjeu qui doit être facilité par le dossier de soins partagé.

Le Dr Steil, qui brosse dans ce numéro le bilan du travail de la division médecine préventive du Ministère de la Santé, ne dit pas autre chose, appelant de ses voeux l'engagement des kinés, des nutritionnistes, des coachs sportifs et du personnel de conseil des pharmacies du pays. Et à l'heure de mettre sous presse, nous entendons Alain de Bourcy, président du Syndicat des Pharmaciens Luxembourgeois dans son allocution de Nouvel An (à lire dans notre prochain numéro), embrayer le pas vers l'avenir et la communication en 2019.

Nous sommes prêts. Et vous?

Dr Eric Mertens

Colophon en page 53

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

▼ *This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See below for how to report adverse reactions.*

Fiasp® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Fiasp® 100 units/mL** solution for injection in vial. **Composition**: 1 mL of the solution contains 100 units of insulin aspart (rDNA). One pre-filled pen contains 300 units of insulin aspart in 3 mL solution. One vial contains 1,000 units of insulin aspart in 10 mL solution. **Pharmaceutical form**: Solution for injection in pre-filled pen (FlexTouch®) or in vial. Clear, colourless, aqueous solution. **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults. **Posology and method of administration**: Posology: Fiasp is a mealtime insulin for subcutaneous administration up to 2 minutes before the start of the meal, with the option to administer up to 20 minutes after starting the meal. Dosing with Fiasp is individual and determined in accordance with the needs of the patient. Fiasp given by subcutaneous injection should be used in combination with intermediate-acting or long-acting insulin given at least once a day. In a basal-bolus treatment regimen approximately 50% of this requirement may be provided by Fiasp and the remaining by intermediate-acting or long-acting insulin. The individual total daily insulin requirement in adults may vary and is usually between 0.5 and 1.0 unit/kg/day. Blood glucose monitoring and insulin dose adjustment are recommended to achieve optimal glycaemic control. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Blood glucose levels should be monitored adequately under these conditions. The duration of action will vary according to the dose, injection site, blood flow, temperature and level of physical activity. Patients on basal-bolus treatment who forget a mealtime dose are advised to monitor their blood glucose level to decide if an insulin dose is needed. Patients should resume their usual dosing schedule at the next meal. The potency of insulin analogues, including Fiasp, is expressed in units. One (1) unit of Fiasp corresponds to 1 international unit of human insulin or 1 unit of other fast-acting insulin analogues. Initiation: *Patients with type 1 diabetes mellitus:* The recommended starting dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes is approximately 50% of the total daily insulin dose and should be divided between the meals based on the size and composition of the meals. The remainder of the total daily insulin dose should be administered as intermediate-acting or long-acting insulin. As a general rule, 0.2 to 0.4 units of insulin per kilogram of body weight can be used to calculate the initial total daily insulin dose in insulin naïve patients with type 1 diabetes. *Patients with type 2 diabetes mellitus*: Suggested initial dose is 4 units at one or more meals. Number of injections and subsequent titration will depend on individual glycaemic target and the size and composition of the meals. Dose adjustment may be considered daily based on self-measured plasma glucose (SMPG) on the previous day(s) according to below table. • Pre-breakfast dose should be adjusted according to the pre-lunch SMPG the previous day. • Pre-lunch dose should be adjusted according to the pre-dinner SMPG the previous day. • Pre-dinner dose should be adjusted according to the bedtime SMPG the previous day. Special populations: *Elderly patients (≥ 65 years old):* The safety and efficacy of Fiasp has been established in elderly patients aged 65 to 75 years. Close glucose monitoring is recommended and the insulin dose should be adjusted on an individual basis. The therapeutic experience in patients ≥ 75 years of age is limited. *Renal and hepatic impairment:* Renal or hepatic impairment may reduce the patient's insulin requirements. In patients with renal or hepatic impairment, glucose monitoring should be intensified and the dose adjusted on an individual basis. *Paediatric population:* The safety and efficacy of Fiasp in children and adolescents below 18 years of age have not been established. Currently available data are described in section 5.2 of the SmPC, but no recommendation on a posology can be made. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer from other mealtime insulins and in the initial weeks thereafter. Converting from another mealtime insulin can be done on a unit-to-unit basis. Transferring a patient from another type, brand or manufacturer of insulin to Fiasp must be done under medical supervision and may result in the need for a change in dosage. Doses and timing of concurrent intermediate-acting or long-acting insulin medicinal products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted.

SMPG (see above)		Dose adjustment
mmol/L	mg/dL	Unit
<4.0	<71	-1
4.0–6.0	71–108	No adjustment
>6.0	>108	+1

Fiasp®

GET UP TO SPEED

A FASTER INSULIN RESPONSE AT MEALTIME

Compared with NovoRapid®[1,2]

* Subcutaneous administration before the start of the meal (0-2 min).[1]

1. SmPC Fiasp®, Apr 2018.
2. Heise et al. A Pooled Analysis of Clinical Pharmacology Trials Investigating the Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Characteristics of Fast-Acting Insulin Aspart in Adults with Type 1 Diabetes. *Clin Pharmacokinet* 2017;56:551–559

BE/FIA /0318/0032 – 01 OCT 2018

novo nordisk®

Method of administration: Subcutaneous injection: Fiasp is recommended to be administered subcutaneously in the abdominal wall or the upper arm. Injection sites should be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. *Administration with a prefilled pen (FlexTouch):* The prefilled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The prefilled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colourcoded and accompanied by a package leaflet with detailed instructions for use to be followed. The pre-filled pen is only suitable for subcutaneous injections. If administration by syringe, intravenous injection or infusion pump is necessary, a vial should be used. *Administration with a syringe:* The vial is to be used with insulin syringes with the corresponding unit scale (U-100 or 100 U/mL). Continuous subcutaneous insulin infusion (CSII): Fiasp can be used for CSII in pumps suitable for insulin infusion and will cover both the bolus insulin requirement (approximately 50%) and basal insulin. It can be administered in accordance with the instructions provided by the pump manufacturer, preferably in the abdomen. Infusion site should be rotated within the same region to reduce the risk of lipodystrophy. When used with an insulin infusion pump, it should not be diluted or mixed with any other insulin medicinal products. Patients using CSII should be instructed in the use of the pump and use the correct reservoir and tubing for pump. The infusion set (tubing and cannula) should be changed in accordance with the instructions in the product information supplied with the infusion set. Patients administering Fiasp by CSII must be trained to administer insulin by injection and have alternate insulin therapy available in case of pump failure. Intravenous use: If necessary, Fiasp can be administered intravenously by health care professionals. For intravenous use, it should be used at concentrations from 0.5 unit/mL to 1.0 unit/mL insulin aspart in infusion systems – using polypropylene infusion bags. Fiasp has been shown to be stable at room temperature for 24 hours in the infusion fluids such as sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) solution or 5% glucose solution. Monitoring of blood glucose is necessary during insulin infusion. Care should be taken to ensure that the insulin is injected into the infusion bag and not simply the entry port. **Contraindications**: hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects**: *Summary of the safety profile:* The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. *List of adverse reactions:* Adverse reactions listed below are based on clinical trial data from phase 3 trials consisting of 4 completed therapeutic confirmatory trials. *Very common:* hypoglycaemia [may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death. Hypoglycaemia may occur earlier after an injection/infusion of Fiasp compared to other mealtime insulins due to the earlier onset of action]. *Common:* allergic skin manifestations [reported with Fiasp (1.5% vs. 1.4% for comparator) include eczema, rash, rash pruritic, urticaria and dermatitis. With Fiasp generalised hypersensitivity reactions (manifested by generalised skin rash and facial oedema) was reported uncommonly (0.2% vs. 0.1% for comparator). Anaphylactic reactions have not been reported with Fiasp. With insulin preparations in general, anaphylactic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening], injection/infusion site reactions [including rash, redness, inflammation, bruising, and itching was reported in patients treated with Fiasp (1.0% vs. 0.7% in comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. *Uncommon:* hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipoatrophy was reported at the injection/infusion site in patients treated with Fiasp (0.2% vs. 0% in comparator). Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions]. Special populations: Based on results from clinical trials with insulin aspart in general, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly patients and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. The safety profile in very elderly patients (≥ 75 years) or patients with moderate to severe renal impairment or hepatic impairment is limited. Fiasp has been administered to elderly patients for the investigation of pharmacokinetic properties. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. *Belgium:* Federal Agency for Medicines and Health Products - www.fagg-afmps.be. *Luxembourg:* Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery**: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder**: Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/16/1160/006 (2x5 FlexTouch), EU/1/16/1160/007 (1 vial). **Date of revision of the text**: 04/2018.

FlexTouch® 10 x 3 ml € 78,50
Vial 10 ml € 25,36

Fiasp®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademarks owned by Novo Nordisk A/S, Denmark.

Dans ce numéro

9 **PROFESSION**

Collecte des médicaments et seringues non utilisés par la SuperDrecksKëscht® et les pharmacies

10 **INTERVIEW EXCLUSIVE**

Etienne Schneider…
nouveau ministre à pied d'oeuvre

18 **SOCIÉTÉ**

Le secret le mieux gardé: l'abus sexuel
Son impact et les moyens de prévention

22 **PRÉVENTION**

Dr Simone Steil
La prévention également est une affaire multidisciplinaire

24 **RECHERCHE**

Les risques méconnus de la viande rouge

26 **MEETING**

Etude DECLARE: bien plus que la seule sécurité cardiovasculaire

28 **CONGRÈS**

31ème Congrès Français de Rhumatologie

p. 28 Société Française de Rhumatologie
La place des maladies musculo-squelettiques dans le monde

p. 29 Activité du rhumatisme psoriasique
Des valeurs seuils pour le PsAID…

p. 30 Traitement de la gonarthrose
Un recours moindre à la chirurgie en cas d'infiltrations de corticoïdes et d'acide hyaluronique ?

33 **INTERVIEW DU MOIS**

Dr Jean-François Wilmart
Cancer de la prostate: état des lieux

40 **HISTOIRE**

Le jeu d'échecs et les médecins

44 **PEOPLE**

Dr Daniela Modert-Pascu,
flamboyante et passionnée

48 **CONCOURS**

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Cupidon a des ailes en carton, de Raphaëlle Giordano
Colette et Jacques, de Olivier Duhamel

49 **SORTIES**

50 **POUR VOS PATIENTS**

52 **AGENDA**

54 **LE COUP DE PATTE DE SAMUEL**

Le Ministre de la Santé s'adresse à vous!

@SemperGDL @SemperGDL

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

En bref

Le secret le mieux gardé: l'abus sexuel

L'abus sexuel peut arriver à tout enfant, sans discernement d'âge, de classe sociale ou d'héritage culturel et il se produit plus souvent qu'on ne le pense. Le corps enseignant, les parents et les professionnels de la santé ont un rôle majeur à jouer en matière de prévention des agressions sexuelles. Eclairage avec les Drs Déborah Egan-Klein et Denise Reding-Jones, psychologues cliniciennes/psychothérapeutes.

18-20

22-23

La prévention également est une affaire multidisciplinaire

Depuis plusieurs mois, *Semper Luxembourg* propose en collaboration avec le Dr Simone Steil une rubrique prévention, fort appréciée de nos lecteurs. L'occasion, en ce début d'année, de faire le point avec notre consoeur sur les enjeux pour 2019 et le rôle des différents acteurs de la santé dans la médecine préventive.

Le jeu d'échecs et les médecins

Un échiquier daté de 1844 est conservé dans la Collection d'argenterie de notre famille grand-ducale, un des plus beaux échiquiers connus. Il a servi probablement à Guillaume II (1792-1849), roi grand-duc de Luxembourg de 1840 à 1849 et à son fils Guillaume III (1817-1890) roi grand-duc de Luxembourg de 1849 à 1890.

40-42

24-25

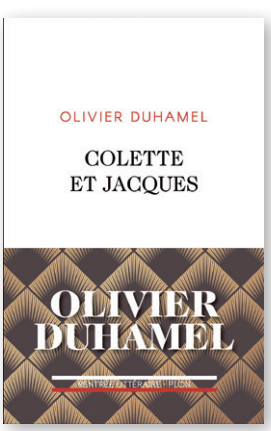
Les risques méconnus de la viande rouge

Une équipe de chercheurs germano-luxembourgeoise, regroupant plusieurs représentants du Luxembourg Institute of Health (LIH), a développé un nouveau test permettant de déceler une allergie très rare: le syndrome d'hypersensibilité à l'alpha-gal.

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Cupidon a des ailes en carton*, de Raphaëlle Giordano, et du livre *Colette et Jacques*, de Olivier Duhamel.



48

abbvie

HUMIRA® 2 x 40mg/0.4ml (stylos & seringues) **P.P.: 1.036,91€**
HUMIRA® 1 x 80mg/0.8ml (stylos & seringues) **P.P.: 1.036,91€**
HUMIRA® 6 x 40mg/0.4ml (stylos & seringues) **P.P.: 3.087,02€**
HUMIRA® 2x 20mg/0.2ml (seringues) **P.P.: 523,00 €**

What you and your psoriatic patient are expecting

A sustained outcome in psoriasis

Sustained efficacy & safety profile[1-5]

Sustained action beyond the skin*[6-8]

Sustained partner in dermatology

*** TNF-α a major player in Psoriasis & its comorbidities[6]**
Sustained nail efficacy in Psoriasis patients[7]
Radiographic progression inhibited in PsA[8]

PsA: Psoriatic Arthritis

1. Menter A. et al. J Am Acad Dermatol. 2008; 58:106-15. **2.** BADBIR data registry. Data cut 2014 (Abbvie data on file). **3.** Gordon K. et al. J Am Acad Dermatol. 2012; 66(2):241-51. **4.** Menter A. et al. J Am Acad Dermatol. 2015;73:410-9. **5.** Humira SmPC [Jul 2018]. AbbVie Inc. **6.** Lynde CW. et al. J Am Acad Dermatol. 2014; 71: 141-50. **7.** Elewski B. et al. J Am Acad Dermatol. 2017 DOI: 10.1016/j.jaad.2017.08.029. **8.** Gladman DD. et al. Arthritis & Rheumatism. 2007;56 (2): 476–488.

HUMIRA®
adalimumab
destination you™

AbbVie sa/nv-BE-HUMD-180010(v1.0)-December 2018

(This leaflet is a combination of four strengths, each strength does not have all of the indications. See the concerned SmPC for the indication):

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT: Humira 20 mg solution for injection in pre-filled syringe/ Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe/ Humira 40 mg solution for injection in pre-filled pen/ Humira 40 mg/0.8 ml solution for injection/ Humira 80 mg solution for injection in pre-filled syringe/ Humira 80 mg solution for injection in pre-filled pen. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Each 0.2 ml single dose pre-filled syringe contains 20 mg of adalimumab/ Each 0.4 ml single dose pre-filled syringe contains 40 mg of adalimumab/ Each 0.4 ml single dose pre-filled pen contains 40 mg of adalimumab/ Each 0.8 ml single dose vial contains 40 mg of adalimumab/ Each 0.8 ml single dose pre-filled syringe contains 80 mg of adalimumab/ Each 0.8 ml single dose pre-filled pen contains 80 mg of Adalimumab. Adalimumab is a recombinant human monoclonal antibody produced in Chinese Hamster Ovary cells. For a full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Solution for injection (injection). Clear, colourless solution. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Rheumatoid arthritis: Humira in combination with methotrexate, is indicated for: - the treatment of moderate to severe, active rheumatoid arthritis in adult patients when the response to disease-modifying anti-rheumatic drugs including methotrexate has been inadequate. - the treatment of severe, active and progressive rheumatoid arthritis in adults not previously treated with methotrexate. Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate. Humira has been shown to reduce the rate of progression of joint damage as measured by X-ray and to improve physical function, when given in combination with methotrexate. Juvenile idiopathic arthritis: *Polyarticular juvenile idiopathic arthritis:* Humira in combination with methotrexate is indicated for the treatment of active polyarticular juvenile idiopathic arthritis, in patients from the age of 2 years who have had an inadequate response to one or more disease-modifying anti-rheumatic drugs (DMARDs). Humira can be given as monotherapy in case of intolerance to methotrexate or when continued treatment with methotrexate is inappropriate (for the efficacy in monotherapy see section 5.1 of the SmPC). Humira has not been studied in patients aged less than 2 years. *Enthesitis-related arthritis:* Humira is indicated for the treatment of active enthesitis-related arthritis in patients, 6 years of age and older, who have had an inadequate response to, or who are intolerant of, conventional therapy (see section 5.1 of the SmPC). Axial spondyloarthritis: *Ankylosing spondylitis (AS):* Humira is indicated for the treatment of adults with severe active ankylosing spondylitis who have had an inadequate response to conventional therapy. *Axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS:* Humira is indicated for the treatment of adults with severe axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS but with objective signs of inflammation by elevated CRP and/or MRI, who have had an inadequate response to, or are intolerant to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Psoriatic arthritis: Humira is indicated for the treatment of active and progressive psoriatic arthritis in adults when the response to previous disease-modifying anti-rheumatic drug therapy has been inadequate. Humira has been shown to reduce the rate of progression of peripheral joint damage as measured by X-ray in patients with polyarticular symmetrical subtypes of the disease (see Section 5.1 of the SmPC) and to improve physical function. Psoriasis: Humira is indicated for the treatment of moderate to severe chronic plaque psoriasis in adult patients who are candidates for systemic therapy. Paediatric plaque psoriasis: Humira is indicated for the treatment of severe chronic plaque psoriasis in children and adolescents from 4 years of age who have had an inadequate response to or are inappropriate candidates for topical therapy and phototherapies. Hidradenitis suppurativa (HS): Humira is indicated for the treatment of active moderate to severe hidradenitis suppurativa (acne inversa) in adults and adolescents from 12 years of age with an inadequate response to conventional systemic HS therapy (see sections 5.1 and 5.2 of the SmPC). Crohn's disease: Humira is indicated for treatment of moderately to severely active Crohn's disease, in adult patients who have not responded despite a full and adequate course of therapy with a corticosteroid and/or an immunosuppressant; or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies. Paediatric Crohn's disease: Humira is indicated for the treatment of moderately to severely active Crohn's disease in paediatric patients (from 6 years of age) who have had an inadequate response to conventional therapy including primary nutrition therapy and a corticosteroid and/or an immunomodulator, or who are intolerant to or have contraindications for such therapies. Ulcerative colitis: Humira is indicated for treatment of moderately to severely active ulcerative colitis in adult patients who have had an inadequate response to conventional therapy including corticosteroids and 6-mercaptopurine (6-MP) or azathioprine (AZA), or who are intolerant to or have medical contraindications for such therapies. Uveitis: Humira is indicated for the treatment of non-infectious intermediate, posterior and panuveitis in adult patients who have had an inadequate response to corticosteroids, in patients in need of corticosteroid-sparing, or in whom corticosteroid treatment is inappropriate. Paediatric Uveitis: Humira is indicated for the treatment of paediatric chronic non-infectious anterior uveitis in patients from 2 years of age who have had an inadequate response to or are intolerant to conventional therapy, or in whom conventional therapy is inappropriate. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Humira treatment should be initiated and supervised by specialist physicians experienced in the diagnosis and treatment of conditions for which Humira is indicated. Ophthalmologists are advised to consult with an appropriate specialist before initiation of treatment with Humira (see section 4.4 of the SmPC). Patients treated with Humira should be given the special alert card. After proper training in injection technique, patients may self-inject with Humira if their physician determines that it is appropriate and with medical follow-up as necessary. During treatment with Humira, other concomitant therapies (e.g., corticosteroids and/or immunomodulatory agents) should be optimised. Posology: *Rheumatoid arthritis*: The recommended dose of Humira for adult patients with rheumatoid arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection. Methotrexate should be continued during treatment with Humira. Glucocorticoids, salicylates, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, or analgesics can be continued during treatment with Humira. Regarding combination with disease modifying anti-rheumatic drugs other than methotrexate see sections 4.4 and 5.1 of the SmPC. In monotherapy, some patients who experience a decrease in their response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg adalimumab every week or 80 mg every other week. Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Dose Interruption:* There may be a need for dose interruption, for instance before surgery or if a serious infection occurs. Available data suggest that re-introduction of Humira after discontinuation for 70 days or longer resulted in the same magnitudes of clinical response and similar safety profile as before dose interruption. *Ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and psoriatic arthritis*: The recommended dose of Humira for patients with ankylosing spondylitis, axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS and for patients with psoriatic arthritis is 40 mg adalimumab administered every other week as a single dose via subcutaneous injection. Available data suggest that the clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be reconsidered in a patient not responding within this time period. *Psoriasis:* The recommended dose of Humira for adult patients is an initial dose of 80 mg administered subcutaneously, followed by 40 mg subcutaneously given every other week starting one week after the initial dose. Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period. Beyond 16 weeks, patients with inadequate response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg every week or 80 mg every other week. The benefits and risks of continued 40 mg weekly or 80 mg every other week therapy should be carefully reconsidered in a patient with an inadequate response after the increase in dosage (see section 5.1 of the SmPC). If adequate response is achieved with 40 mg every week or 80 mg every other week, the dosage may subsequently be reduced to 40 mg every other week. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Hidradenitis suppurativa:* The recommended Humira dose regimen for adult patients with hidradenitis suppurativa (HS) is 160 mg initially at Day 1 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days *or for Humira 80 mg/0.8 ml* given as two 80 mg injections in one day or as one 80 mg injection per day for two consecutive days), followed by 80 mg two weeks later at Day 15 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as two 40 mg injections in one day). Two weeks later (Day 29) continue with a dose of 40 mg every week or 80 mg every other week (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as two 40 mg injections in one day). Antibiotics may be continued during treatment with Humira if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with Humira. Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period. Should treatment be interrupted, Humira 40 mg every week or 80 mg every other week may be re-introduced (see section 5.1 of the SmPC). The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated (see section 5.1 of the SmPC). Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Crohn's disease:* The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderately to severely active Crohn's disease is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg at Week 2. In case there is a need for a more rapid response to therapy, the regimen 160 mg at Week 0 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days or *for Humira 80 mg/0.8 ml* given as two 80 mg injections in one day or as one 80 mg injection per day for two consecutive days), 80 mg at Week 2 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as two 40 mg injections in one day), can be used with the awareness that the risk for adverse events is higher during induction. After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Alternatively, if a patient has stopped Humira and signs and symptoms of disease recur, Humira may be re-administered. There is little experience from re-administration after more than 8 weeks since the previous dose. Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe and/or pre-filled pen is available for the maintenance dose. During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines. Some patients who experience decrease in their response to Humira 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg Humira every week or 80 mg every other week. Some patients who have not responded by Week 4 may benefit from continued maintenance therapy through Week 12. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Ulcerative colitis*: The recommended Humira induction dose regimen for adult patients with moderate to severe ulcerative colitis is 160 mg at Week 0 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as four 40 mg injections in one day or as two 40 mg injections per day for two consecutive days or *Humira 80 mg/0.8 ml* given as two 80 mg injections in one day or as one 80 mg injection per day for two consecutive days) and 80 mg at Week 2 (*for Humira 40 mg/0.4 ml* given as two 40 mg injections in one day). After induction treatment, the recommended dose is 40 mg every other week via subcutaneous injection. Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe and/or pre-filled pen is available for the maintenance dose. During maintenance treatment, corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice guidelines. Some patients who experience decrease in their response to 40 mg every other week may benefit from an increase in dosage to 40 mg Humira every week or 80 mg every other week. Available data suggest that clinical response is usually achieved within 2-8 weeks of treatment. Humira therapy should not be continued in patients failing to respond within this time period. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Uveitis*: The recommended dose of Humira for adult patients with uveitis is an initial dose of 80 mg, followed by 40 mg given every other week starting one week after the initial dose. Humira 40 mg solution for injection in pre-filled syringe and/or pre-filled pen is available for the maintenance dose. There is limited experience in the initiation of treatment with Humira alone. Treatment with Humira can be initiated in combination with corticosteroids and/or with other non-biologic immunomodulatory agents. Concomitant corticosteroids may be tapered in accordance with clinical practice starting two weeks after initiating treatment with Humira. It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis (see section 5.1 of the SmPC). Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. Special populations. Elderly: No dose adjustment is required. Renal and/or hepatic impairment: Humira has not been studied in these patient populations. No dose recommendations can be made. Paediatric population: *Juvenile Idiopathic Arthritis: Polyarticular Juvenile Idiopathic Arthritis from 2 years of age:* The recommended dose of Humira for patients with polyarticular juvenile idiopathic arthritis from 2 years of age is based on body weight (see the specific table in SmPC). Humira is administered every other week via subcutaneous injection. Available data suggest that clinical response is usually achieved within 12 weeks of treatment. Continued therapy should be carefully reconsidered in a patient not responding within this time period. There is no relevant use of Humira in children aged less than 2 years for this indication. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Enthesitis-related arthritis:* The recommended dose of Humira for patients with enthesitis-related arthritis from 6 years of age is based on body weight (see the specific table in SmPC). Humira is administered every other week via subcutaneous injection. Humira has not been studied in patients with enthesitis-related arthritis aged less than 6 years. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Paediatric plaque psoriasis:* The recommended Humira dose for patients with plaque psoriasis from 4 to 17 years of age is based on body weight (see the specific table in SmPC). Humira is administered via subcutaneous injection. Continued therapy beyond 16 weeks should be carefully considered in a patient not responding within this time period. If retreatment with Humira is indicated, the above guidance on dose and treatment duration should be followed. The safety of Humira in paediatric patients with plaque psoriasis has been assessed for a mean of 13 months. There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Adolescent hidradenitis suppurativa (from 12 years of age, weighing at least 30 kg):* There are no clinical trials with Humira in adolescent patients with HS. The posology of Humira in these patients has been determined from pharmacokinetic modelling and simulation (see section 5.2 of the SmPC). The recommended Humira dose is 80 mg at Week 0 followed by 40 mg every other week starting at Week 1 via subcutaneous injection. In adolescent patients with inadequate response to Humira 40 mg every other week, an increase in dosage to 40 mg every week or 80 mg every other week may be considered. Antibiotics may be continued during treatment with Humira if necessary. It is recommended that the patient should use a topical antiseptic wash on their HS lesions on a daily basis during treatment with Humira. Continued therapy beyond 12 weeks should be carefully reconsidered in a patient with no improvement within this time period. Should treatment be interrupted, Humira may be re-introduced as appropriate. The benefit and risk of continued long-term treatment should be periodically evaluated (see adult data in section 5.1 of the SmPC). There is no relevant use of Humira in children aged less than 12 years in this indication. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Paediatric Crohn's disease:* The recommended dose of Humira for patients with Crohn's disease from 6 to 17 years of age is based on body weight (see the specific table in SmPC). Humira is administered via subcutaneous injection. Patients who experience insufficient response may benefit from an increase in dosage: < 40 kg: 20 mg every week - ≥ 40 kg: 40 mg every week or 80 mg every other week. Continued therapy should be carefully considered in a subject not responding by Week 12. There is no relevant use of Humira in children aged less than 6 years for this indication. Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Paediatric Uveitis*: The recommended dose of Humira for paediatric patients with uveitis from 2 years of age is based on body weight, (see the specific table in SmPC). Humira is administered via subcutaneous injection. In paediatric uveitis, there is no experience in the treatment with Humira without concomitant treatment with methotrexate. When Humira therapy is initiated, a loading dose of 40 mg for patients < 30 kg or 80 mg for patients ≥ 30 kg may be administered one week prior to the start of maintenance therapy. No clinical data are available on the use of a Humira loading dose in children < 6 years of age (see section 5.2 of the SmPC). There is no relevant use of Humira in children aged less than 2 years in this indication. It is recommended that the benefit and risk of continued long-term treatment should be evaluated on a yearly basis (see section 5.1 of the SmPC). Humira may be available in other strengths and/or presentations depending on the individual treatment needs. *Paediatric ulcerative colitis:* The safety and efficacy of Humira in children aged 4-17 years have not yet been established. No data are available. There is no relevant use of Humira in children aged less than 4 years for this indication. *Psoriatic arthritis and axial spondyloarthritis including ankylosing spondylitis:* There is no relevant use of Humira in the paediatric population for the indications of ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. Method of administration: Humira is administered by subcutaneous injection. Full instructions for use are provided in the package leaflet. Humira is available in other strengths and presentations.**CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1 of the SmPC. Active tuberculosis or other severe infections such as sepsis, and opportunistic infections (see section 4.4 of the SmPC). Moderate to severe heart failure (NYHA class III/IV) (see section 4.4 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of the safety profile: Humira was studied in 9,506 patients in pivotal controlled and open label trials for up to 60 months or more. These trials included rheumatoid arthritis patients with short term and long standing disease, juvenile idiopathic arthritis (polyarticular juvenile idiopathic arthritis and enthesitis-related arthritis) as well as axial spondyloarthritis (ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis without radiographic evidence of AS), psoriatic arthritis, Crohn's disease, ulcerative colitis, psoriasis, hidradenitis suppurativa and uveitis patients. The pivotal controlled studies involved 6,089 patients receiving Humira and 3,801 patients receiving placebo or active comparator during the controlled period. The proportion of patients who discontinued treatment due to adverse events during the double-blind, controlled portion of pivotal studies was 5.9% for patients taking Humira and 5.4% for control treated patients. The most commonly reported adverse reactions are infections (such as nasopharyngitis, upper respiratory tract infection and sinusitis), injection site reactions (erythema, itching, haemorrhage, pain or swelling), headache and musculoskeletal pain. Serious adverse reactions have been reported for Humira. TNF-antagonists, such as Humira affect the immune system and their use may affect the body's defence against infection and cancer. Fatal and life-threatening infections (including sepsis, opportunistic infections and TB), HBV reactivation and various malignancies (including leukaemia, lymphoma and HSTCL) have also been reported with use of Humira. Serious haematological, neurological and autoimmune reactions have also been reported. These include rare reports of pancytopenia, aplastic anaemia, central and peripheral demyelinating events and reports of lupus, lupus-related conditions and Stevens-Johnson syndrome. Paediatric population: In general, the adverse events in paediatric patients were similar in frequency and type to those seen in adult patients. Tabulated list of adverse reactions: The following list of adverse reactions is based on experience from clinical trials and on postmarketing experience and are displayed by system organ class and frequency below (see the table in the SmPC): very common (≥ 1/10); common (≥ 1/100 to < 1/10); uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. The highest frequency seen among the various indications has been included. An asterisk (*) appears in the SOC column if further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8 of the SmPC. **Table Undesirable effects:** Infections and infestations*: *Very common*; respiratory tract infections (including lower and upper respiratory tract infection, pneumonia, sinusitis, pharyngitis, nasopharyngitis and pneumonia herpes viral). *Common*; systemic infections (including sepsis, candidiasis and influenza), intestinal infections (including gastroenteritis viral), skin and soft tissue infections (including paronychia, cellulitis, impetigo, necrotizing fasciitis and herpes zoster), ear infections, oral infections (including herpes simplex, oral herpes and tooth infections), reproductive tract infections (including vulvovaginal mycotic infection), urinary tract infections (including pyelonephritis), fungal infections, joint infections. *Uncommon*; neurological infections (including viral meningitis), opportunistic infections and tuberculosis (including coccidioidomycosis, histoplasmosis and mycobacterium avium complex infection), bacterial infections, eye infections,diverticulitis[1]. Neoplasms benign, malignant and unspecified (including cysts and polyps)*: *Common*; skin cancer excluding melanoma (including basal cell carcinoma and squamous cell carcinoma), benign neoplasm. *Uncommon*; lymphoma**, solid organ neoplasm (including breast cancer, lung neoplasm and thyroid neoplasm), melanoma**. *Rare;* leukaemia[1]. *Not known*; hepatosplenic T-cell lymphoma[1], Merkel cell carcinoma (neuroendocrine carcinoma of the skin)[1]. Blood and the lymphatic system disorders*: *Very common*; leukopenia (including neutropenia and agranulocytosis), anaemia. *Common;* leucocytosis, thrombocytopenia. *Uncommon*; idiopathic thrombocytopenic purpura. *Rare*; pancytopenia. Immune system disorders*: *Common*; hypersensitivity, allergies (including seasonal allergy). *Uncommon*; sarcoidosis[1], vasculitis. *Rare*; anaphylaxis[1]. Metabolism and nutrition disorders: *Very common*; lipids increased. *Common*; hypokalaemia, uric acid increased, blood sodium abnormal, hypocalcaemia, hyperglycemia, hypophosphatemia, dehydration. Psychiatric disorders: *Common*; mood alterations (including depression), anxiety, insomnia. Nervous system disorders*: *Very common*; headache. *Common*; paraesthesias (including hypoesthesia), migraine, nerve root compression. *Uncommon*; cerebrovascular accident[1], tremor, neuropathy. *Rare*; multiple sclerosis, demyelinating disorders (e.g. optic neuritis, Guillain-Barré syndrome)[1]. Eye disorders: *Common*; visual impairment, conjunctivitis, blepharitis, eye swelling. *Uncommon*; diplopia. Ear and labyrinth disorders: *Common*; vertigo. *Uncommon*; deafness, tinnitus. Cardiac disorders*: *Common*; tachycardia. *Uncommon*; myocardial infarction[1], arrhythmia, congestive heart failure. *Rare*; cardiac arrest. Vascular disorders: *Common*; hypertension, flushing, haematoma. *Uncommon;* aortic aneurysm, vascular arterial occlusion, thrombophlebitis. Respiratory, thoracic and mediastinal disorders*: *Common*; asthma, dyspnoea, cough. *Uncommon*; pulmonary embolism[1], interstitial lung disease, chronic obstructive pulmonary disease, pneumonitis, pleural effusion[1]. *Rare*; pulmonary fibrosis[1]. Gastrointestinal disorders: *Very common*; abdominal pain, nausea and vomiting. *Common*; GI haemorrhage, dyspepsia, gastroesophageal reflux disease, sicca syndrome. *Uncommon*; pancreatitis, dysphagia, face oedema. *Rare*; intestinal perforation[1]. Hepato-biliary disorders*: *Very Common*; elevated liver enzymes. *Uncommon*; cholecystitis and cholelithiasis, hepatic steatosis, bilirubin increased. *Rare*; hepatitis; reactivation of hepatitis B[1] autoimmune hepatitis[1]. *Not known;* liver failure[1]. Skin and subcutaneous tissue disorders: *Very Common*; rash (including exfoliative rash). *Common*; worsening or new onset of psoriasis (including palmoplantar pustular psoriasis)[1], urticaria, bruising (including purpura), dermatitis (including eczema), onychoclasis, hyperhidrosis, alopecia[1], pruritus. *Uncommon*; night sweats, scar. *Rare*; erythema multiforme[1], Stevens-Johnson syndrome[1], angioedema[1], cutaneous vasculitis[1], lichenoid skin reaction[1]. *Not known;* worsening of symptoms of dermatomyositis[1]. Musculoskeletal and connective tissue disorders: *Very common*; musculoskeletal pain. *Common*; muscle spasms (including blood creatine phosphokinase increased). *Uncommon*; rhabdomyolysis, systemic lupus erythematosus. *Rare*; lupus-like syndrome[1]. Renal and urinary disorders: *Common*; renal impairment, haematuria. *Uncommon*; nocturia. Reproductive system and breast disorders: *Uncommon*; erectile dysfunction. General disorders and administration site conditions*: *Very Common*; injection site reaction (including injection site erythema). *Common*; chest pain, oedema, pyrexia[1]. *Uncommon*; inflammation. Investigations*: *Common*; coagulation and bleeding disorders (including activated partial thromboplastin time prolonged), autoantibody test positive (including double stranded DNA antibody), blood lactate dehydrogenase increased. Injury, poisoning and procedural complications: *Common*; impaired healing. *further information is found elsewhere in sections 4.3, 4.4 and 4.8 of the SmPC. **including open label extension studies. [1] including spontaneous reporting data. Hidradenitis suppurativa: The safety profile for patients with HS treated with Humira weekly was consistent with the known safety profile of Humira. Uveitis: The safety profile for patients with uveitis treated with Humira every other week was consistent with the known safety profile of Humira. For the Description of selected adverse reactions, see the SmPC. Not all pack sizes may be marketed. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/03/256/001 / EU/1/03/256/013 / EU/1/03/256/015 / EU/1/03/256/017 / EU/1/03/256/019 / EU/1/03/256/020 / EU/1/03/256/021 /EU/1/03/256/022. **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 07/2018. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

Collecte des médicaments et seringues non utilisés par la SuperDrecksKëscht® et les pharmacies

En 2018, les pharmacies et la SuperDrecksKëscht® ont collecté presque environ 178 tonnes de médicaments des ménages privés, soit environ 295 g par habitant et par an. Les résultats de l'analyse récente représentative des déchets ménagers montrent cependant que l'essentiel des médicaments et de seringues est encore jeté avec les déchets ménagers.

57,3% des produits problématiques restant dans les déchets résiduels sont des médicaments. En extrapolant ces chiffres, on obtient une quantité de 620,6 tonnes (380,4 to des médicaments et 240,2 to des produits cosmétiques), ce qui correspond à 1,155 kg par habitant et par an. (Les emballages représentent environ 50% du pois total).

Médicaments

Les médicaments collectés vont être séparés de leurs emballages dans les sites de collecte. Les médicaments sont ensuite incinérés à haute température dans une installation appropriée chez le destinataire des déchets (HIM (Indaver Allemagne), D-Biebesheim). Les emballages des médicaments périmés sont recyclés avec les papiers.

On a constaté qu'un grand nombre d'emballages éliminés était encore pleins ou presque pleins. Les médicaments non utilisés entraînent des coûts économiques importants qui peuvent en principe être évités. Tous les acteurs sociaux, et notamment les patients, sont invités à veiller à une gestion rationnelle des médicaments, d'une part pour protéger l'environnement, d'autre part pour accroître la rentabilité des coûts dans le domaine de la santé.

Seringues

De nombreuses maladies, chroniques notamment, le diabète par exemple, sont aujourd'hui traitées à domicile par le biais d'injections régulières. C'est ainsi que l'on trouve de plus en plus d'aiguilles et de seringues dans les ménages privés. Lorsqu'elles ne sont pas éliminées dans les règles de l'art, les seringues usagées présentent un danger potentiel non négligeable. Les employés des sociétés d'élimination, mais aussi les membres de la famille ou les utilisateurs même, peuvent se blesser sans le vouloir, sans parler du risque d'infection.

En 2018, 19,3 tonnes de seringues et des aiguilles ont été collectées par les pharmacies et la SDK®. Elles sont ensuite incinérées à haute température dans une installation appropriée chez le destinataire des déchets (Indaver N.V., B-Anvers).

La boîte de sécurité que la SDK® a introduite en coopération avec les médecins et les pharmaciens pour les seringues et les aiguilles dans les ménages privés est disponible gratuitement sur demande auprès de la SDK® et les pharmacies. Elle existe en 2 tailles - 1 l et 2,5 l. Elle peut également être utilisée pour les capteurs de glycémie et les stylos à insuline. ■

SDK RESOURCES INNOVATION SUSTAINABILITY CIRCULAR ECONOMY
SuperDrecksKëscht®

Le concept de gestion des déchets pour cabinets médicaux, dentaires et vétérinaires

Le concept de gestion des déchets, développé en collaboration avec le consultant, comprend à la fois les déchets de santé / médicaux et les déchets administratifs ou résiduels, à savoir:

- Déchets recyclables tels que les emballages en plastique, en verre ou en papier
- Déchets problématiques valorisables, tels que ceux que l'on trouve dans les ménages, par exemple les appareils électriques, les cartouches de toner, les piles ou les sources lumineuses
- Déchets résiduels non recyclables
- Déchets médicaux et infectieux auxquels des exigences spéciales sont imposées.

✆ 488 216 233 ✉ uwe.zock@sdk.lu

Le concept comprend également des conseils sur la prévention, les récipients, le stockage et la manutention. Dans les cas les plus rares, l'élimination sera fait par la SDK®. Le consultant recherche plutôt la solution la plus économique et la plus pratique, à condition que la solution soit écologique et conforme à la loi. Cela inclut les collectes municipales, l'utilisation des centre de recyclage ou la collecte gratuite par la SuperDrecksKëscht® fir Biirger pour de très petites quantités.

Les cabinets médicaux peuvent, comme tous les établissements et institutions, se voir attribuer le label SDK® pour la gestion écologique des déchets.

La SuperDrecksKëscht® – une action du Ministère de l'Environnement, du Climat et du Développement durable en coopération avec les communes, la Chambre des Métiers et la Chambre de Commerce.

Etienne Schneider…
nouveau ministre à pied d'oeuvre

Quelques semaines après son entrée en fonction, le Vice-Premier ministre et Ministre de la Santé Étienne Schneider a fait le point pour Semper Luxembourg sur une série de dossiers. Prêt à relever les défis, Etienne Schneider a des objectifs très nets, qui vont plus loin que de simples bonnes résolutions de début de législature.

Semper: Bon nombre de médecins perçoivent comme un recul le fait que «leur» Ministre soit partagé entre deux grands ministères. Que leur répondez-vous?

E. Schneider: Tout d'abord, je tiens à vous souhaiter, ainsi qu'à vos chers lecteurs, une heureuse année 2019 et surtout une bonne santé ! N'est-ce pas ce que nous avons de plus précieux ?
Prendre en charge le ministère de la Santé fut pour moi un grand plaisir et constitue un nouveau défi, que je suis prêt à relever.
En outre, à mes yeux, il n'existe que de «grands» ministères au sein de ce gouvernement; chaque ressort à son importance et son rôle à jouer. Je peux donc vous rassurer: je m'engagerai autant dans le secteur de la santé publique, que je l'ai fait et ferai à l'avenir dans l'économie. Tous les dossiers présentant des volets touchant à un autre ressort ministériel feront l'objet d'une coordination interministérielle étroite, comme dans le passé.

Sermper: Pouvez-vous m'indiquer vos 5 plus grands défis comme Ministre de la Santé?

E. Schneider: Mon premier défi personnel sera sans aucun doute de rencontrer à brève échéance tous les acteurs du secteur de la santé et de me plonger à fond dans les différents dossiers afin d'en connaître tous les tenants et aboutissants.

Un autre challenge qui me tient particulièrement à cœur, sera de continuer la bonne collaboration avec tous les partenaires du système de santé. Le soutien et l'apport précieux des prestataires de terrain (corps médical, professionnels de santé, établissements hospitaliers), la contribution indispensable des patients, et le partenariat avec les organismes de sécurité sociale, constituent un pilier majeur et indispensable d'une politique de santé publique juste et équitable, avec la collaboration de tous les autres acteurs du domaine de la santé.

En tant que Ministre de la Santé, je souhaite contribuer à mettre en place une politique de santé capable de garantir un système de santé moderne, de s'adapter aux besoins et défis actuels, opérant, efficace et durable sur le plan financier, qui garantit à tous un accès équitable à des services de santé de qualité. Chaque patient doit avoir droit à des soins de qualité et bénéficier de la meilleure prise en charge possible, à la pointe du progrès, que ce soit dans le milieu ambulatoire ou hospitalier. Dans ce sens, l'étroite collaboration avec le ministère de la Sécurité sociale est une condition sine qua non et je me réjouis particulièrement que ce soit avec mon collègue Romain Schneider que je vais aborder ces dossiers d'une importance majeure pour chaque citoyen.
Je suis conscient que ce sont les systèmes de santé qui ressentent tout particulièrement les répercussions des changements sociétaux. Les effets de l'évolution démographique et du changement des modes de vie, avec leur impact en termes de vieillissement de la population et de prévalence des maladies chroniques, mais aussi le développement rapide des nouvelles technologies de santé et le progrès médical représentent des défis majeurs pour la pérennité de notre système et ont rendu plus pressante la nécessité d'en améliorer l'efficacité et la résilience. Dans ce sens, je salue l'excellent travail réalisé par ma prédécesseur, Lydia Mutsch et son équipe, qui a posé les jalons avec la nouvelle loi hospitalière.

La santé publique est un domaine à multiples facettes et qui implique autant d'acteurs, que ce soit sur le terrain ou au niveau politique. Si j'ai déjà mentionné le ministère de la Sécurité sociale comme partenaire privilégié, il convient d'y ajouter bien d'autres (ministères) encore: la Famille, l'Éducation nationale, le Sport, la Justice, l'Égalité entre les femmes et les hommes, l'Agriculture… pour n'en citer que quelques-uns. Bref: il s'agit pour moi d'ancrer davantage l'approche «*Health in all policies*» dans le travail gouvernemental.

Dernier point, mais pas le moindre: À l'instar de nombreux autres secteurs, celui de la santé s'apprête à franchir le pas de la digitalisation, avec l'objectif de gagner du temps tout en améliorant la qualité des soins. Je souhaite donner à notre pays les moyens pour faire entrer la santé dans l'ère digitale. Il est clair que la numérisation de notre système va de pair avec une modernisation des infrastructures. Il nécessite aussi une mobilisation de tous les acteurs et un certain changement des mentalités, corollaire nécessaire aux responsabilités agrandies des équipes médicales et du patient. Sans oublier le rôle à jouer par les pouvoirs publics au travers d'une politique capable

d'accompagner au mieux les défis que cette évolution galopante pose aux professionnels de santé et au patient. Comme je l'ai évoqué plus haut: je suis prêt à relever tous ces défis !

Semper: Vous êtes Ministre de la Santé et de l'Economie… Cela signifie-t-il qu'il faut attendre d'importantes mesures économiques dans le domaine de la santé? Si oui, lesquelles?

E. Schneider: Tout d'abord, j'aimerais partager avec vous le fait que, selon moi, Santé et Économie sont loin d'être antinomiques: une population en bonne santé est en effet indispensable à une économie performante. Dans ce sens, les dépenses de santé, pour autant qu'elles soient pertinentes, doivent être considérées comme un investissement, au niveau national, pour une population en bonne santé.

En outre, le secteur de la santé est un secteur économique dont l'importance ne peut pas être négligée : qu'il s'agisse des cabinets de médecins, de professionnels de santé ou d'établissements hospitaliers, ces entités constituent des structures entrepreneuriales qui génèrent une activité économique substantielle. Pensez, à titre d'exemple, aux milliers de salariés du secteur hospitalier ou aux fournisseurs d'équipements médicaux... Ainsi, j'adhère entièrement au principe selon lequel la santé ne peut en aucun cas être un commerce, ce qui la différencie de manière fondamentale de l'économie. Par contre, je m'autorise à penser que la santé représente un business qui contribue à la bonne santé de notre économie.

«Une population en bonne santé est indispensable à une économie performante.»
ETIENNE SCHNEIDER

La Santé fait d'ailleurs partie des secteurs de développement stratégique national. Les réflexions menées dans le cadre de l'étude stratégique de la Troisième révolution industrielle – l'étude dite «Rifkin» - que j'avais initiée en ma qualité de Ministre de l'Économie sous le gouvernement précédent, en est une bonne illustration. Nous ne pouvons parler de croissance qualitative sans mettre en avant l'importance d'une population en bonne santé et productive. Il est donc essentiel d'investir dans un système de santé de qualité et efficient ! Le ministère de la Santé a par ailleurs participé à la plateforme Santé du processus «Rifkin» et identifié plusieurs projets qui mériteraient d'être soutenus et co-développés dans ce contexte, notamment la digitalisation de la santé. Plusieurs acteurs du système luxembourgeois sont déjà actifs dans ce domaine prometteur qu'il faudra promouvoir davantage, au-delà de notre territoire.
Ceci est en ligne avec la politique de «multi-spécialisation» de l'économie que le gouvernement actuel se propose de poursuivre en développant les secteurs prioritaires parmi lesquels comptent aussi les technologies de la santé, à côté des technologies spatiales ou des écotechnologies par exemple. Une stratégie axée sur les données digitales permettra de positionner le Luxembourg comme un pays précurseur dans le domaine de l'innovation digitale, y compris dans le domaine de la santé.

«Une stratégie axée sur les données digitales permettra de positionner le Luxembourg comme un pays précurseur dans le domaine de l'innovation digitale, y compris dans le domaine de la santé.»
ETIENNE SCHNEIDER

Le Luxembourg peut devenir un précurseur sur la scène internationale, par exemple de par l'expérience gagnée dans la mise en place d'outils au profit de la recherche et de l'analyse des données ou dans le stockage de données sensibles, permettant d'attirer de nouveaux acteurs sur notre territoire.
Pour que le virage numérique du système de santé profite à tous les acteurs, pour qu'il offre la possibilité de diminuer les dépenses de santé, il convient d'assurer un accès effectif aux technologies numériques et de définir un cadre adapté à leur utilisation.

Semper: Le programme gouvernemental précédent comptait une douzaine de plans nationaux. Quelles seront les priorités pour la législature qui commence ?

E. Schneider: Pour élaborer une politique de santé publique cohérente, durable et capable de répondre aux grands défis que rencontrent notre système de santé, il est nécessaire de prendre en compte l'ensemble des facteurs qui influent sur notre état de santé: la génétique, les habitudes de vie, les conditions de travail, l'environnement, l'habitat et les relations sociales et familiales - chaque fois en plaçant le patient au centre des réflexions.
Mettre en place une politique active de promotion de la santé et de prévention des facteurs à risque, tout au long de la vie, doit ainsi être notre priorité absolue.
Pour cela, notre pays a besoin d'une stratégie forte en santé publique avec une vision inspirante et partagée. Cette stratégie à long terme devra se matérialiser dans un plan national Santé, comme prévu dans le programme de gouvernement 2018-2023.

Un accent fort sera donc mis sur la prévention, afin d'améliorer la lutte contre les maladies chroniques - surtout celles causées par des facteurs de risque liés à l'hygiène de vie, notamment le tabagisme, la consommation abusive d'alcool, les régimes alimentaires non équilibrés et l'inactivité physique – et la promotion des modes de vie sains sera activement poursuivie.
Une autre priorité consiste en l'optimisation du fonctionnement de notre système de santé, et notamment des services d'urgence hospitalières. Ainsi, les travaux entamés seront poursuivis

2ÈME ÉDITION DU
SALON
LETZ BE HEALTHY
SALON PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ
SAMEDI 23 MARS 2019 de 14h à 19h30

de manière résolue, en dotant les hôpitaux de tous les moyens - humains, techniques et architecturaux - requis pour améliorer la prise en charge des patients dont l'état de santé nécessite un traitement en urgence.

Autre dossier que je considère comme prioritaire pour les cinq années à venir: le renforcement des soins primaires ! Il est essentiel que le système de santé luxembourgeois puisse reposer sur un réseau solide de médecins et de professionnels de santé. Pour assurer cela, un recensement de la couverture actuelle et des besoins futurs en médecins et en professionnels de santé sera effectué. Le cas échéant, des incitatifs pour améliorer l'attractivité des professions de santé seront mis en place afin de pallier une éventuelle pénurie.

Le médecin-généraliste traitant doit être la pierre angulaire dans le parcours médical de chaque individu et surtout des patients atteints de maladies chroniques. Il m'importe de créer un environnement où tous les acteurs se retrouvent, tant au niveau hospitalier qu'extrahospitalier.

Semper: Avec un seul organisme payeur public, le Grand-Duché de Luxembourg est sans doute le pays qui pourrait le plus aisément dégager des données statistiques dans le domaine des dépenses en soins de santé. Et pourtant, tous les acteurs déplorent que ces données ne soient pas suffisamment exploitées, ni souvent exploitables. Quels sont les obstacles, à votre avis?

E. Schneider: Je me réjouis tout d'abord, que le système de santé luxembourgeois soit toujours parmi les plus généreux de l'UE, et que les besoins de soins de santé soient globalement satisfaits pour l'ensemble de la population, quel que soit le revenu. L'efficacité de notre système de santé est reconnue, avec un taux de mortalité évitable particulièrement bas et un taux d'hospitalisations évitables inférieur à la moyenne européenne, par exemple.

Néanmoins, il est vrai aussi que notre système de santé est, par habitant, le plus coûteux d'Europe.
Dans ce sens, l'évaluation de la performance du système de santé, comme de tout système d'ailleurs, est une démarche indispensable, dans la mesure où une telle évaluation constitue un instrument de choix pour tout politicien appelé à définir, en connaissance de cause, les priorités politiques.
Le futur Observatoire national de la santé engagera une collaboration active avec tous les acteurs qui recensent des données relatives à la performance de notre système et dont la bonne volonté de coopération sera essentielle au succès des efforts nationaux.

Le ministère participe en outre activement aux travaux de l'Organisation pour la coopération et le développement économique (OCDE) consacrés à la qualité et aux résultats en santé. Les réflexions qui y sont menées visent à établir des indicateurs robustes et comparables dans le temps et entre les pays qui soutiennent la prise de décision et les politiques de santé fondées sur les faits.

En tant que Ministre de la Santé, je suis convaincu que l'évaluation doit être orientée principalement pour améliorer l'accès à des soins de santé de haute qualité au profit de tout un chacun, plutôt que dans l'optique de limiter les dépenses de la sécurité sociale. Il s'agit en effet d'allouer les ressources du système de santé de manière à améliorer le rapport coût-efficacité pour le patient, qui doit être au centre de notre système !

Semper: De manière très concrète, toujours en ce qui concerne les données statistiques, les sociétés

SALON GRAND PUBLIC
DIMANCHE 24 MARS 2019 de 14h à 18h30
CASINO 2000 - MONDORF-LES-BAINS

savantes du pays souffrent de l'absence de registres. C'est notamment le cas en cardiologie. Dans quels domaines le gouvernement souhaite-t-il avancer en la matière?

E. Schneider: (Cf. ma réponse précédente.) L'Observatoire national de la santé aura pour mission la collecte des données provenant de diverses sources, dont celles issues de registres existants comme le registre du cancer par exemple. Il est vrai cependant que notre système de santé a tardé à mettre en place les systèmes d'information permettant le suivi de certaines maladies sur le plan épidémiologique, et d'en déterminer l'impact. Ce retard sera partiellement comblé avec la mise en œuvre de la documentation hospitalière instituée par la loi hospitalière du 8 mars 2018, mais le déploiement de registres de morbidité nécessite un cadre législatif et des ressources adaptés. Un exemple tout récent de législation à ce sujet concerne les maladies soumises à déclaration obligatoire (loi du 1er août 2018), en vigueur depuis ce 1er janvier 2019.
Mon ambition est de disposer d'un recueil fiable de données épidémiologiques sur la morbidité et la mortalité, et de données relatives à la qualité, la sécurité, l'efficience et la couverture des soins de santé, afin de les mettre en relation avec les données concernant les ressources humaines, structurelles et financières dont nous disposons, dans une démarche d'évaluation transparente et de guidance de nos politiques de santé. Ce recueil ne peut pas se limiter au secteur hospitalier, et nous étudierons la possibilité d'élaborer une carte sanitaire «nouvelle version» couvrant le secteur des soins primaires.
Le futur cadre légal devra également thématiser les procédures permettant l'interconnexion de bases de données tout en garantissant le respect des droits des personnes concernées par la collecte de données.

Semper: Chiffres toujours… Vos prédécesseurs évoquaient souvent le principe du «pas tout partout». Avez-vous dans les cartons des projets intégrant la notion - souvent mal acceptée - de volume minimal par prestataire ou par institution pour un acte donné?

E. Schneider: Vous vous référez au principe du «pas tout partout» évoqué dans le contexte de la création de réseaux de compétences, qui constituent un élément-clé de la nouvelle loi hospitalière. L'objectif des réseaux de compétences est de rassembler et d'améliorer la coordination entre les acteurs, disposant de compétences complémentaires pour la prise en charge d'un problème de santé, dans le but de garantir un niveau élevé de qualité et de sécurité des soins pour le patient.
Le concept de réseau de compétences s'adresse à des personnes atteintes d'affections chroniques, qui sont le plus souvent prolongées, et vise un niveau de qualité élevé et une coordination effective des soins tout au long du parcours du patient.
L'information relative aux réseaux autorisés étant publique, les acteurs agréés par le réseau seront «visibles» (ou identifiables) pour les patients, leurs proches et leur médecin traitant. Cette visibilité permettra au patient de choisir son prestataire en toute confiance.
Des réseaux de compétences pourront ainsi être créés pour la prise en charge interdisciplinaire des patients atteints des pathologies ou groupes de pathologies, comme p.ex. les accidents vasculaires cérébraux; cancers; affections rachidiennes à traitement chirurgical; le diabète; la douleur chronique ou encore les maladies neurodégénératives. Voilà un bel exemple du principe «Pas tout partout» !
La question du volume minimal, qu'il s'agisse de patients avec une pathologie spécifique ou d'actes à niveau de technicité élevé, a été en effet largement débattue. Pour les réseaux de compétences, soumis à l'obligation de documenter leur activité, la transparence sur leur volume d'activité sera acquise. Dans tous les cas, lorsqu'un volume minimal d'activité fait l'objet de recommandations par des sociétés savantes, nationales ou internationales, je compte sur chaque prestataire concerné pour évaluer sa capacité à prodiguer les soins requis de façon efficace et conformément aux données acquises de la science, ainsi que la loi du 24 juillet 2014 relative aux droits et obligations du patient le prescrit.

«Le concept de réseau de compétences s'adresse à des personnes atteintes d'affections chroniques et vise un niveau de qualité élevé et une coordination effective des soins tout au long du parcours du patient.»
ETIENNE SCHNEIDER

Semper: Quelle est votre position quant au nombre de médecins au Luxembourg? Avec la croissance démographique et le vieillissement de la population, quelles stratégies envisagez-vous de mettre en œuvre pour que l'offre médicale suffise pour répondre aux besoins dans les années à venir?

E. Schneider: La question de la pénurie des ressources en professionnels de la santé nous préoccupe particulièrement. Je suis conscient que ce phénomène risque d'être renforcé par des besoins émergents: les caractéristiques de la population résidant au Luxembourg, avec la perspective du vieillissement démographique et l'augmentation du fardeau des maladies chroniques dans les années à venir, impliquent une augmentation de la demande en soins et, par conséquence, un besoin accru de

professions de santé qualifiées pour répondre à ces besoins.
D'autre part, le programme gouvernemental 2018-2023 donne de nouvelles orientations d'organisation du système de santé pour les cinq prochaines années:

- L'approche multidisciplinaire entre toutes les professions de santé au service d'un patient partenaire, tout au long du parcours de soins hospitalier et extrahospitalier, sera renforcée.
- Le développement de la télémédecine est prévu, ce qui pourrait induire à moyen terme une meilleure rationalisation des ressources humaines et un meilleur accès aux soins sur l'ensemble du territoire.
- La mutualisation entre les institutions hospitalières sera promue, ce qui tendra à économiser des ressources à moyen terme.
- Le virage ambulatoire sera renforcé générant de nouvelles organisations des parcours de soins et la création de structures de soins en aval.
- Les soins primaires seront renforcés.
- De nouveaux profils professionnels seront créés tels que l'infirmier en gériatrie, en médecine d'urgence et en oncologie, etc.

De ce fait, la première question qui se pose est celle sur la situation actuelle des professions de santé et des professions médicales.
Je me réjouis de vous annoncer, que le ministère de la Santé a déjà entamé une première mesure du programme de coalition et lancé une étude afin d'analyser l'état des lieux des professions de santé au Luxembourg et de formuler des recommandations. L'étude permettra aussi d'identifier les attentes des acteurs du terrain en matière de nouvelles fonctions, compétences et attributions professionnelles. Comme je l'ai déjà évoqué plus haut, le programme de coalition prévoit également de mettre en place des incitatifs pour améliorer l'attractivité des professions de santé afin de pallier une éventuelle pénurie. Une loi-cadre relative aux professionnels de santé établira la base pour rendre les métiers de la santé conforme aux besoins actuels à la fois des patients et des professionnels.

Semper: En médecine générale en particulier, le rôle du médecin référent et le dossier de soins partagés ont-ils connu l'essor que l'on en attendait? Envisagez-vous des actions spécifiques?

E. Schneider: La phase pilote du dossier de soins partagé (DSP), lancée en 2015, a connu un vrai succès. Elle a permis de tester le bon fonctionnement des mécanismes, fonctionnalités techniques et mesures de sécurité, créant ainsi des conditions optimales pour le déploiement progressif généralisé du dossier de soins partagé dès l'entrée en vigueur du projet de règlement grand-ducal.

La phase pilote s'est adressée à une population restreinte de patients, à savoir ceux suivis par un médecin référent et à certains patients volontaires, en accord avec la Commission nationale pour la protection des données. À ce jour plus de 55.000 dossiers ont été ouverts et le taux de fermeture s'élève tout juste à 0,8%, ce qui témoigne d'une grande acceptation dans la population.
Aussi, près de 237 professionnels de santé sont déjà en mesure de tester le dispositif et les DSP peuvent d'ores et déjà être alimentés par 4 hôpitaux, 3 laboratoires d'analyses médicales ainsi qu'un réseau de soins et une structure spécialisée.
Le DSP pourra progressivement être généralisé au Luxembourg dès que le Règlement grand-ducal précisant les modalités et conditions de mise en place du dossier de soins partagé sera adapté et publié, ce qui sera, je l'espère, le cas dans les prochaines semaines. Le déploiement sera accompagné d'une information détaillée à l'attention de chaque personne assurée, précisant les modalités de fonctionnement ainsi que les droits du titulaire du dossier.
Le dossier de soins partagé vise à favoriser la sécurité, la continuité et la coordination des soins ainsi qu'une utilisation plus efficiente des services de soins de santé. Pour répondre aux défis de parcours de soins de plus en plus multidisciplinaires et complexes, le besoin de partage d'informations de santé – aussi bien entre professionnels de santé qu'entre patients et professionnels – à travers un outil collaboratif commun performant et sécurisé est

«J'aimerais que les citoyens soient mieux encore informés sur les moyens de prévention et sur l'offre de soins, afin qu'ils deviennent de véritables partenaires dans les décisions qui concernent leur santé.»

ETIENNE SCHNEIDER

devenu plus nécessaire que jamais.
Je pense que l'adoption prochaine du Règlement grand-ducal et une information ciblée à l'attention des assurés et des prestataires permettra de vaincre les dernières réticences à l'adoption du DSP.

Dans ce contexte, le médecin référent pour les patients atteints d'une maladie de longue durée et les personnes dépendantes, est essentiel. Ainsi, dans les mois à venir, le système du médecin référent sera également évalué et promu.
Par ailleurs, le médecin référent doit jouer un rôle primordial dans l'application des différents plans de médecine préventive et de dépistage qui sont au cœur de mes priorités.

Semper: Une question souvent posée est la formation continue des professionnels de la santé. Cette formation est une obligation déontologique, mais dans la plupart des pays il s'agit aussi d'une obligation légale ou réglementaire, contrôlée par différents systèmes dont aucun n'est pourtant parfait. Quel est votre sentiment à ce propos? Le Luxembourg doit-il être plus intrusif qu'il ne l'est à ce jour?

E. Schneider: Vu l'évolution rapide des connaissances médicales et des progrès scientifiques dans le domaine de la santé, il me paraît tout à fait évident que chaque médecin et professionnel de la santé soit à la pointe des connaissances. Il est tout aussi clair que nous voulons maintenir et promouvoir une médecine de qualité. Si nous voulons atteindre cet objectif ambitieux, la formation continue n'est pas un luxe accessoire, mais bien une condition sine qua non.

Le programme de gouvernement prévoit d'ailleurs la mise en place d'une formation médicale continue obligatoire pour les médecins. L'organisation de ces formations continues incombera au Collège médical et nous allons analyser également les options de participation à leur financement.
Afin de garantir le respect des règles déontologiques, les dispositions légales relatives aux autorités ordinales, à savoir le Collège médical et le Conseil supérieur pour certaines professions de santé, seront adaptées.

En outre, nous allons évaluer la qualité de la formation et de l'offre actuelle d'études médicales au Luxembourg, avant d'envisager un élargissement de l'offre.

Semper: Le journal *Le Monde* titrait récemment «Le Luxembourg, bientôt royaume du cannabis». Si j'ai bien compris, nous parlons d'une politique plus libérale que les Pays-Bas, sans toutefois aller jusqu'à la légalisation totale comme au Canada. Pouvez-vous nous en dire davantage pour rassurer les détracteurs?

E. Schneider: À ce stade, il est à mon avis encore bien trop prématuré de se prononcer sur ce projet. Nous sommes actuellement en train d'énoncer, en étroite collaboration avec le ministère de la Justice, un listing regroupant les différentes pistes à analyser, les questions qu'il s'agira de résoudre, les conditions à définir etc. Cet exercice doit être mené avec rigueur avant la mise en place effective de ce projet, tel qu'il est prévu dans le programme de coalition.

Les objectifs principaux d'une législation sur le cannabis récréatif seront de légaliser sous certaines conditions, la production sur le territoire national, l'achat, la possession et la consommation de cannabis pour les résidents majeurs, de réduire les dangers psychiques et physiques y liés et de combattre la criminalité au niveau de l'approvisionnement.

Semper: Une question devenue traditionnelle... Si l'on vous offrait une baguette magique, et que vous pouviez réaliser trois vœux, quels seraient ces vœux?

E. Schneider: À vrai dire, cela ne correspond pas trop à ma nature de croire en des baguettes magiques ! Je préfère prendre les choses en main pour faire avancer notre société et améliorer la vie de nos citoyens. La santé est au cœur de la vie des gens et doit faire l'objet de politiques et d'actions efficaces – avec ou sans baguette magique.

Je suis persuadé que nous pouvons tous ensemble réussir, même avec des petits pas, pour que des enfants ou des adultes ne meurent plus d'une maladie évitable, par exemple. Mais aussi pour une meilleure prise en charge sanitaire des personnes défavorisées ou multi-dépendantes qui passent souvent au travers des mailles de notre système de santé. Enfin, j'aimerais que les citoyens soient mieux encore informés sur les moyens de prévention et sur l'offre de soins, afin qu'ils deviennent de véritables partenaires dans les décisions qui concernent leur santé. ■

Propos recueillis par
le Dr Eric Mertens,
pour Semper Luxembourg

HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

VILL GLÉCK AM NEIE JOER 2019

BONNE ANNÉE 2019

FROHES NEUES JAHR 2019

Georges Clement

Jérôme Hanff

Florence Ladonet-Albou

Jean-Marie Zimmer

A. Kemel

En 2019, HANFF Global Health Solutions ce sont plus de 100 collaborateurs...

dont:
- 2 pharmaciens
- 1 médecin
- 1 biologiste
- 22 délégués médicaux et/ou pharmaceutiques

au service des professionnels luxembourgeois de la santé

Good Distribution Practice

HANFF
GLOBAL HEALTH SOLUTIONS

HANFF Global Health Solutions s.à r.l. I 53-54, ZA Triangle Vert I L-5691 Ellange **www.hanff.lu**

Le secret le mieux gardé: l'abus sexuel
Son impact et les moyens de prévention

L'abus sexuel peut arriver à tout enfant, sans discernement d'âge, de classe sociale ou d'héritage culturel et il se produit plus souvent qu'on ne le pense. Le corps enseignant, les parents et les professionnels de la santé ont un rôle majeur à jouer en matière de prévention des agressions sexuelles. Eclairage avec les Drs Déborah Egan-Klein et Denise Reding-Jones, psychologues cliniciennes/psychothérapeutes.

Céline Buldgen

Il y a abus sexuel sur mineur à partir du moment où une personne, d'habitude plus âgée, impose son désir sexuel à un enfant.
Cet acte peut prendre différentes formes, allant de l'exhibitionnisme, au voyeurisme, à l'inceste, aux baisers et caresses sur les parties intimes du corps, aux communications à connotation sexuelles par téléphone ou Internet, à la pornographie ou encore au viol.

Tactique des abuseurs

Il y a toujours un abus de pouvoir puisque l'agresseur s'attaque à un être plus vulnérable que lui. On observe aussi très souvent un abus de confiance, comme nous le confie le Dr Egan-Klein: «*90% des enfants abusés connaissent leur abuseur (parent, beau-père, grand-père, mère fusionnelle, ami de la famille, voisin…). Seulement 10% des enfants abusés sexuellement sont abusés par un étranger. Dans la majorité des cas, l'auteur de crimes sexuels prépare sa victime soigneusement. Pour ce faire, il utilise une technique de conditionnement (grooming) pour gagner la confiance de l'enfant et des adultes de son entourage. L'abuseur, avec beaucoup d'entraînement, manipule l'enfant afin qu'il participe. Pour s'assurer de sa complicité, il utilise la menace, le chantage, la force physique et les cadeaux.*»
Pour pouvoir manipuler plus facilement leur victime, les abuseurs vont de préférence rechercher un enfant passif, qui est souvent seul, qui ne parle pas beaucoup, qui manque de confiance en lui ou qui fait confiance sans discernement. On observe également une représentation plus élevée d'abus sexuels dans certains contextes familiaux (monoparentalité, divorce ou familles recomposés…).
Quant au profil psychologique type de l'agresseur sexuel, il n'en existe aucun. Il convient, dès lors, de prêter attention aux comportements et situations qui comportent des risques. Un abuseur pourrait être une personne qui :

- ne semble pas avoir beaucoup d'amis adultes et préfère passer son temps avec des enfants,
- trouve les moyens de rester seul avec l'enfant ou l'adolescent,
- ignore les indications verbales ou physiques que l'enfant ne veut pas être embrassé, ne veut pas de câlins, ne veut pas être chatouillé, etc,
- ne respecte pas la vie privée de l'enfant ou de l'adolescent dans la salle de bains ou dans la chambre,
- donne de l'argent ou des cadeaux sans raison,
- discute ou demande à l'enfant/l'adolescent de parler de sexualité, d'expériences sexuelles ou de sentiments,
- regarde la pornographie infantile.

«Donnons des repères aux enfants afin qu'ils puissent reconnaître les personnes qui se comportent mal, ainsi que les situations et les comportements dangereux.»

Dr Egan-Klein: «*Notre objectif n'est pas d'inciter les parents à ne pas faire confiance aux adultes et adolescents parce qu'ils ont accès à leurs enfants, mais de leur apprendre à reconnaître les signes de danger et d'être prêts à suivre leur intuition lorsqu'ils sentent une suspicion. Rappelons que ces comportements, pris séparément ou ensemble, ne prédisent pas l'abus sexuel. Attention donc à ne pas s'inquiéter trop vite, mais il faut rester vigilant.*»

La connaissance des risques

- 90% des enfants abusés connaissent leur abuseur.
- Une fille sur quatre va subir un abus sexuel avant ses 18 ans, et un garçon sur six.
- Seulement 38% des enfants victimes dévoilent le fait d'avoir subi des abus sexuels.
- Un agresseur sur quatre est âgé de moins de 18 ans.

Le crime du silence

Des études démontrent que seulement 38% des enfants victimes dévoilent le fait d'avoir subi des abus sexuels. Parmi ces enfants, 40% en avait parlé à un copain/copine proche, au lieu d'en dévoiler directement les faits à un adulte ou aux autorités compétentes. «***Ces aveux*** *de camarades d'école n'aboutissent pas dans les rapports de police. Cela veut dire que la majorité des abuseurs sexuels ne sont pas identifiés et condamnés pour leur crime.*», fait remarquer le Dr Egan-Klein.

Un enfant aura beaucoup de difficultés à révéler une agression sexuelle car son jeune âge ne lui permet pas de comprendre la nature des gestes posés, d'être capable de mettre un mot sur ce qui s'est passé, ni de s'exprimer aussi facilement. Dr Reding-Jones: «*Plus la relation entre l'enfant et l'abuseur est proche, moins il y a de chance que l'enfant ne révèle l'abus. Les enfants sont plus facilement manipulables et les agresseurs peuvent leur faire croire que cette violence imposée est «normale» ou «dictée par amour». La jeune victime se trouve dans une situation très confuse. Au début, elle peut penser qu'il y a quelque chose qui ne va pas chez elle, et c'est la raison pour laquelle elle a été «choisie», ou même qu'elle est privilégiée… De nombreux enfants gardent le silence par peur, honte, culpabilité, impuissance, voire amour ou protection d'un parent. Il n'est pas rare de recevoir en consultation des hommes et des femmes qui ont gardé ce secret toute leur vie.*»

Les signes qui doivent alerter

L'enfant révèle souvent l'abus à travers des changements de comportements au long terme. Il peut avoir un intérêt exagéré pour le corps, porter un nombre excessif d'habits, modifier ses habitudes alimentaires, penser que son corps est sale ou mauvais, faire une fugue, voler, mentir… Cela peut aussi se traduire par le fait que l'enfant est souvent anxieux, irrité, peureux, fait des cauchemars, fait pipi au lit, soit réticent de rester seul avec une personne en particulier, a une baisse du niveau scolaire…

L'impact de l'abus sur les victimes

L'étude ACE (Adverse Childhood Experiences - «Les expériences négatives de l'enfance»), a été conduite par «Kaiser Permanente» et les «Centers for disease control and prevention» aux USA. Entre 1995 et 1997, plus de 17 000 patients ont été choisis et suivis à long terme par rapport à leur santé physique. Les chercheurs ont découvert une forte, et à ce moment étonnante, corrélation entre les traumatismes de l'enfance (maltraitance, abandon, décès d'un parent, pauvreté, agressions sexuelles…) et la santé physique à l'âge adulte.

Les résultats montrent une relation proportionnelle entre le score des traumatismes et la sévérité des symptômes tant sur le plan mental (dépression chronique, tentatives de suicide, addictions au tabac, à l'alcool, aux drogues…) mais aussi sur le plan physique (obésité, troubles cardio-vasculaires, bronchites obstructives, cancer du poumon, diabète, fibromyalgie…), sur le comportement sexuel (grossesses des adolescentes, grossesses

Le praticien face aux soupçons d'abus sexuels

Même s'il n'existe pas toujours un souvenir clair de l'abus sexuel à l'âge adulte, des événements significatifs peuvent toutefois indiquer que le patient était mal à l'aise dans sa relation avec l'adulte (photo de corps nus, touchers inappropriés…). Le Dr Egan-Klein souhaite attirer l'attention: «*Ne perdons jamais de vue, qu'en cas de soupçon d'agressions sexuelles, c'est au patient à en dévoiler les faits. Nous n'avons pas le droit de lui suggérer qu'il a été victime d'abus sexuels durant son enfance. Ce serait comme lui émettre une suggestion hypnotique dans le cerveau, et les conséquences en seraient dramatiques si le patient n'a jamais été victime d'abus sexuels. Il convient toujours d'instaurer un climat de confiance, de poser des questions ouvertes, et de laisser le patient aborder le sujet en premier.*»

non planifiées…) et enfin que certains symptômes chroniques peuvent conduire à la mort prématurée.

Le Dr Egan-Klein commente: «*Beaucoup de personnes ont dévoilé dans cette étude leur histoire d'abus sexuels vécue durant l'enfance. Ce travail de recherche montre clairement que les agressions sexuelles figurent parmi les expériences traumatiques infantiles les plus délétères. Sans une aide appropriée durant l'enfance, beaucoup d'individus souffrent jusqu'à l'âge adulte de dépressions, anxiété, stress post-traumatique, troubles alimentaires (boulimie, anorexie…), problèmes de drogues (légales ou illégales), troubles relationnels et risquent une nouvelle victimisation physique ou sexuelle.*»

«En vue d'obtenir des résultats significatifs, les programmes de prévention des abus sexuels doivent comporter plusieurs leçons et être dispensés à maintes reprises pendant le développement de l'enfant.»

Comment prévenir l'abus sexuel ?

Il est important d'aider les enfants à acquérir des compétences et des réflexes qui les rendront moins vulnérable aux situations d'abus sexuel. «*Conseillez aux parents d'aborder ouvertement le sujet de l'abus sexuel au sein de la famille, au lieu d'en parler une seule fois comme si c'était un sujet tabou.*», affirme le Dr Egan-Klein et le Dr Reding-Jones ajoute: «*L'âge moyen des filles qui subissent l'abus est de 9 ans avec 20% abusées avant leur 8 ans. Il convient d'expliquer aux parents qu'ils doivent absolument évoquer le sujet le plus tôt possible et régulièrement avec leur enfant. Beaucoup de personnes pensent que parler à nos enfants d'abus sexuel risque de produire un effet inverse. En réalité c'est le fait de ne pas en parler qui rend l'enfant plus vulnérable. Retenons qu'un enfant informé sera toujours une cible difficile pour l'abuseur.*»

«L'association *La Main Tendue a.s.b.l.*, localisée à Pétange, compte dans ses rangs des professionnels et des bénévoles formés à la Relation d'aide qui peuvent accompagner les parents dans les démarches à suivre dans cette situation pénible.»

De plus il est nécessaire que l'enfant apprenne à s'estimer, à se faire confiance, à se respecter, à exprimer ses émotions et à communiquer avec les autres et enfin il est approprié de lui donner une éducation sexuelle adaptée à son âge.

En matière de prévention, il existe des programmes scolaires dans d'autres pays (USA, Canada…) qui existent depuis 30 ans. Les principaux thèmes abordés pour les enfants de 4 à 6 ans sont:

- les touchers permis et interdits,
- les bons et les mauvais secrets,
- le caractère intime des parties sexuelles,
- le droit de l'enfant de refuser d'être approché par une personne s'il ressent de l'inconfort,
- savoir reconnaître les situations dangereuses et y réagir correctement,
- savoir identifier les personnes de confiance à qui l'enfant peut se confier (parent, enseignant, éducateur, médecin, agent de police…).

«*Ces programmes de prévention existent dans d'autres pays (USA, Canada…) depuis 30 ans dans les milieux préscolaires, primaire et secondaire. Pourquoi n'avons-nous pas de programme de prévention intégré dans le système scolaire dès l'âge de 4 ans ici au Luxembourg ?*», interrogent le Dr Egan-Klein et le Dr Reding-Jones. Des études ont révélé que les programmes de prévention ont entraîné une diminution des statistiques d'abus sexuels dans certains pays; les participants ayant pu améliorer leurs compétences dans les comportements de protection et les connaissances des concepts de la prévention des abus sexuels. De plus, les enfants qui bénéficient d'un programme complet de prévention contre la maltraitance sexuelle sont 3 fois plus enclins à parler en cas de maltraitance. Enfin, on constate une diminution de la peur ou de l'anxiété chez les parents et les enfants. ■

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT: 10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable: CLEXANE 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml solution injectable en seringue préremplie / CLEXANE 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml solution injectable en seringue préremplie / CLEXANE 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml solution injectable en seringue préremplie / CLEXANE 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie / CLEXANE 10 000 UI (100 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie. 15 000 UI/ml (150 mg/ml) solution injectable: CLEXANE 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml solution injectable en seringue préremplie / CLEXANE 15 000 UI (150 mg)/1 ml solution injectable en seringue préremplie. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** 10 000 UI/ml (100 mg/ml) solution injectable: *2 000 UI (20 mg)/0,2 ml:* Chaque seringue préremplie contient 2 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 20 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,2 ml d'eau pour préparations injectables. / *4 000 UI (40 mg)/0,4 ml:* Chaque seringue préremplie contient 4 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 40 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,4 ml d'eau pour préparations injectables. / *6 000 UI (60 mg)/0,6 ml:* Chaque seringue préremplie contient 6 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 60 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,6 ml d'eau pour préparations injectables. / *8 000 UI (80 mg)/0,8 ml:* Chaque seringue préremplie contient 8 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 80 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables. / *10 000 UI (100 mg)/1,0 ml:* Chaque seringue préremplie contient 10 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 100 mg) d'énoxaparine sodique dans 1,0 ml d'eau pour préparations injectables. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. 15 000 UI/ml (150 mg/ml) solution injectable: 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml: Chaque seringue préremplie contient 12 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 120 mg) d'énoxaparine sodique dans 0,8 ml d'eau pour préparations injectables. / 15 000 UI (150 mg)/1 ml: Chaque seringue préremplie contient 15 000 UI d'activité anti-Xa (correspondant à 150 mg) d'énoxaparine sodique dans 1,0 ml d'eau pour préparations injectables. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. L'énoxaparine sodique est une substance biologique obtenue par dépolymérisation alcaline d'ester benzylique d'héparine dérivé de la muqueuse intestinale porcine. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Solution injectable en seringue préremplie. Solution limpide, incolore à jaunâtre, de pH 5,5-7,5. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** CLEXANE est indiqué chez l'adulte dans: • Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé, en particulier en chirurgie orthopédique ou générale, dont la chirurgie oncologique. • Le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë (telle qu'insuffisance cardiaque aiguë, insuffisance respiratoire, infections sévères ou maladies rhumatismales) et dont la mobilité est réduite, à risque thromboembolique veineux augmenté. • Le traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP), à l'exclusion de l'EP susceptible de relever d'un traitement thrombolytique ou chirurgical. • La prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse. • Le syndrome coronaire aigu: - traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans élévation du segment ST (NSTEMI), administré en association avec l'acide acétylsalicylique par voie orale. - traitement de l'infarctus du myocarde aigu avec élévation du segment ST (STEMI), incluant les patients éligibles à un traitement médical ou à une intervention coronaire percutanée (ICP) secondaire. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Posologie: *Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse en chirurgie à risque modéré et élevé.* Le risque thromboembolique individuel pour chaque patient peut être estimé à l'aide d'un modèle de stratification du risque validé. Chez les patients à risque thromboembolique modéré, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 2 000 UI (20 mg) une fois par jour par injection SC. L'administration préopératoire (2 heures avant l'intervention chirurgicale) de 2 000 UI (20 mg) d'énoxaparine sodique s'est révélée être efficace et sûre en chirurgie, en chirurgie à risque modéré. Chez les patients à risque modéré, le traitement par énoxaparine sodique doit être maintenu pendant une période minimale de 7 à 10 jours, quel que soit le statut de rétablissement du patient (par ex., mobilité). Le traitement prophylactique doit être poursuivi tant que le patient est en mobilité significativement réduite. Chez les patients à risque thromboembolique élevé, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour administrée par injection SC.Le traitement doit de préférence être initié 12 heures avant l'intervention chirurgicale. S'il est nécessaire d'instaurer le traitement prophylactique préopératoire par énoxaparine sodique plus de 12 heures avant l'intervention chirurgicale (par ex., patient à risque élevé en attente d'une intervention chirurgicale orthopédique différée), la dernière injection doit être administrée au plus tard 12 heures avant l'intervention chirurgicale et le traitement doit être repris 12 heures après l'intervention chirurgicale. - Pour les patients faisant l'objet d'une intervention chirurgicale orthopédique majeure, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 5 semaines. - Pour les patients à risque thromboembolique veineux élevé (TEV) faisant l'objet d'une intervention chirurgicale abdominale ou pelvienne pour un cancer, il est recommandé de prolonger le traitement thromboprophylactique jusqu'à 4 semaines. *Traitement prophylactique de la maladie thromboembolique veineuse chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë.* La dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 4 000 UI (40 mg) une fois par jour par injection SC. Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pendant au moins 6 à 14 jours, quel que soit le degré de rétablissement du patient (par ex: mobilité). Le bénéfice n'est pas établi pour un traitement au-delà de 14 jours. *Traitement de la TVP et de l'EP:* L'énoxaparine sodique peut être administrée par voie SC soit en une injection de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour, soit en une injection de 100 UI/kg (1 mg/kg) deux fois par jour. Le schéma thérapeutique doit être sélectionné par le médecin en fonction d'une évaluation individuelle incluant l'évaluation du risque thromboembolique et du risque hémorragique. Le schéma posologique de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) administré une fois par jour devrait être utilisé chez les patients sans complications présentant un faible risque de récidive d'événement thromboembolique. Le schéma posologique de 100 UI/kg (1 mg/kg) administré deux fois par jour devrait être utilisé pour tous les autres patients, tels que les patients obèses, présentant une EP symptomatique, un cancer, une récidive d'événement thromboembolique ou une thrombose veineuse proximale (veine iliaque). Le traitement par énoxaparine sodique est prescrit pour une durée moyenne de 10 jours. Un traitement anticoagulant oral doit être instauré quand cela est approprié (voir « Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux » à la fin de la rubrique 4.2). *Prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse.* La dose recommandée est de 100 UI/kg (1 mg/kg) d'énoxaparine sodique. Pour les patients à risque hémorragique élevé, la dose doit être réduite à 50 UI/kg (0,5 mg/kg) pour un abord vasculaire double ou à 75 UI/kg (0,75 mg/kg) pour un abord vasculaire simple. Pendant l'hémodialyse, l'énoxaparine sodique doit être introduite dans la ligne artérielle du circuit au début de la séance de dialyse. L'effet de cette dose est généralement suffisant pour une séance de 4 heures ; cependant, si des anneaux de fibrine sont décelés, par exemple après une séance plus longue que d'habitude, il est possible d'administrer une dose supplémentaire de 50 UI à 100 UI/kg (0,5 à 1 mg/kg). Aucune donnée n'est disponible chez les patients utilisant l'énoxaparine sodique pour la prophylaxie ou le traitement et durant les séances d'hémodialyse. *Syndrome coronaire aigu: traitement de l'angor instable et du NSTEMI, et traitement du STEMI aigu.* Pour le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures par injection SC administrée en association avec un traitement antiplaquettaire. Le traitement doit être maintenu pendant au moins 2 jours, puis doit être poursuivi jusqu'à stabilisation clinique. La durée habituelle du traitement est de 2 à 8 jours. L'acide acétylsalicylique est recommandé pour tous les patients sans contre-indications à une dose de charge initiale de 150 à 300 mg (chez les patients naïfs d'acide acétylsalicylique) et à une dose d'entretien de 75 à 325 mg/jour au long cours, quelle que soit la stratégie de traitement. • Pour le traitement d'un STEMI aigu, la dose recommandée d'énoxaparine sodique est un bolus intraveineux (IV) unique de 3 000 UI (30 mg) suivie immédiatement d'une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg), puis par une dose de 100 UI/kg (1 mg/kg) administrée par voie SC toutes les 12 heures (avec un maximum de 10 000 UI [100 mg] pour chacune des deux premières doses SC). Le traitement antiplaquettaire approprié, tel que l'acide acétylsalicylique par voie orale (75 mg à 325 mg une fois par jour) doit être administré concomitamment, sauf en cas de contre-indication. La durée de traitement recommandée est de 8 jours, ou jusqu'à la sortie de l'hôpital, selon la première occurrence. Lorsqu'elle est administrée conjointement avec un agent thrombolytique (spécifique de la fibrine ou non spécifique de la fibrine), l'énoxaparine sodique doit être administrée entre 15 minutes avant et 30 minutes après le début du traitement fibrinolytique. - Posologie chez les patients âgés de 75 ans ou plus, voir le paragraphe « Patients âgés ». - Pour les patients pris en charge par une ICP, si la dernière dose d'énoxaparine sodique SC a été administrée moins de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, il n'est pas nécessaire d'administrer une dose supplémentaire. Si la dernière administration SC a eu lieu plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet, un bolus IV de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) d'énoxaparine sodique doit être administré. *Population pédiatrique.* La sécurité d'emploi et l'efficacité de l'énoxaparine sodique n'ont pas été établies dans la population pédiatrique. *Patients âgés.* Pour toutes les indications, à l'exception du STEMI, aucune diminution de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés, sauf si la fonction rénale est altérée (voir ci-dessous « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4). Pour le traitement d'un STEMI aigu chez les patients âgés de 75 ans ou plus, ne pas administrer le bolus IV initial. Il est recommandé de démarrer le traitement avec une dose de 75 UI/kg (0,75 mg/kg) SC toutes les 12 heures (maximum de 7500 UI [75 mg] pour les deux premières injections SC uniquement, suivies par l'administration de 75 UI/kg [0,75 mg/kg] SC pour les doses restantes). Pour une administration chez des patients âgés présentant une insuffisance rénale, voir ci-dessous le paragraphe « insuffisance rénale » et la rubrique 4.4. *Insuffisance hépatique.* Les données disponibles relatives aux patients présentant une insuffisance hépatique sont limitées (voir rubriques 5.1 et 5.2) et la prudence est recommandée en cas d'utilisation chez ces patients (voir la rubrique 4.4). *Insuffisance rénale (voir les rubriques 4.4 et 5.2).* • Insuffisance rénale sévère. En raison du manque de données dans cette population, l'énoxaparine sodique n'est pas recommandée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (clairance de la créatinine < 15 ml/min) mis à part lors de la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse. Tableau de la posologie pour les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine [15 à 30] ml/min): **Indication: Schémas posologique.** /Prophylaxie de la maladie thromboembolique veineuse: 2 000 UI (20 mg) SC une fois par jour. / Traitement de la TVP et de l'EP: 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour / Traitement de l'angor instable et du NSTEMI: 100 UI/kg (1 mg/kg) SC une fois par jour / Traitement du STEMI aigu (patients âgés de moins de 75 ans): Bolus IV de 1 x 3 000 UI (30 mg) suivi immédiatement de 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures / Traitement du STEMI aigu (patients âgés de plus de 75 ans): Pas de bolus IV initial, 100 UI/kg (1 mg/kg) SC, puis 100 UI/kg (1 mg/kg) SC toutes les 24 heures. Les ajustements posologiques recommandés ne s'appliquent pas à l'indication d'hémodialyse. • Insuffisance rénale modérée et légère: Même si aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 50 ml/min) et légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min), il est conseillé de mettre en place une surveillance clinique étroite. Mode d'administration: CLEXANE ne pas être administré par voie intramusculaire. Pour le traitement prophylactique de la maladie thromboembolique faisant suite à une intervention chirurgicale, le traitement de la TVP et de l'EP, le traitement de l'angor instable et du NSTEMI, l'énoxaparine sodique doit être administrée par injection SC. Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC. Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans le circuit de circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, l'énoxaparine est administrée à travers la ligne artérielle du circuit de dialyse. La seringue préremplie jetable est prête à l'emploi. • Technique d'injection SC: Il est préférable de pratiquer l'injection lorsque le patient est allongé. L'énoxaparine sodique est administrée par injection SC profonde. Ne pas expulser la bulle d'air de la seringue avant l'injection afin d'éviter la perte d'une quantité de médicament. Lorsque la quantité de médicament à injecter nécessite d'être ajustée en fonction du poids corporel du patient, utiliser les seringues préremplies graduées permettant d'atteindre le volume requis, en éliminant l'excédent avant l'injection. Dans certains cas, il n'est pas possible d'atteindre la dose exacte en raison des graduations sur la seringue ; le volume doit alors être arrondi à la graduation la plus proche. L'administration doit se faire dans la paroi abdominale antérolatérale ou postérolatérale alternativement à droite ou à gauche. L'aiguille doit être introduite verticalement dans un pli cutané pincé entre le pouce et l'index sur toute sa longueur. Le pli cutané doit être maintenu pendant toute la durée de l'injection. Ne pas frotter le site d'injection après administration. Pour les seringues préremplies équipées d'un système de sécurité automatique, le système de sécurité se déclenche à la fin de l'injection. En cas d'auto-administration, il convient de recommander au patient de suivre les instructions fournies dans la notice d'information destinée au patient incluse dans la boîte de ce médicament. • Injection par voie IV (bolus) (uniquement pour l'indication de STEMI aigu): Dans le cas d'un STEMI aigu, le traitement doit être instauré par une injection bolus IV unique, immédiatement suivie d'une injection SC. L'énoxaparine sodique doit être administrée par une voie veineuse. Elle ne doit pas être mélangée ou administrée concomitamment avec d'autres médicaments. Afin d'éviter l'éventuel mélange de l'énoxaparine sodique avec d'autres médicaments, l'accès IV choisi doit être rincé avec une quantité suffisante de solution saline ou de solution de glucose avant et après l'administration du bolus IV d'énoxaparine sodique, afin de nettoyer le dispositif d'administration du médicament. L'énoxaparine sodique peut être administrée en toute sécurité avec une solution saline normale (0,9 %) ou du glucose à 5 % dans de l'eau. • Bolus initial de 3 000 UI (30 mg): Pour le bolus initial de 3 000 UI (30 mg), à l'aide d'une seringue préremplie d'énoxaparine sodique graduée, expulser le volume en excès pour ne conserver que 3 000 UI (30 mg) dans la seringue. La dose de 3 000 UI (30 mg) peut être directement injectée dans la voie veineuse. • Bolus supplémentaire en cas d'ICP, lorsque la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet. Pour les patients pris en charge par une ICP, un bolus IV supplémentaire de 30 UI/kg (0,3 mg/kg) doit être administré si la dernière administration SC a été pratiquée plus de 8 heures avant l'inflation du ballonnet. Afin de garantir l'exactitude du petit volume à injecter, il est recommandé de diluer le médicament jusqu'à 300 UI/ml (3 mg/ml). Pour obtenir une solution de 300 UI/ml (3 mg/ml), à l'aide d'une seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique, il est recommandé d'utiliser une poche de perfusion de 50 ml (c'est-à-dire, en utilisant soit une solution saline normale [0,9 %] soit du glucose à 5 % dans de l'eau) de la façon suivante: Prélever 30 ml de la poche de perfusion avec une seringue, puis éliminer le liquide. Injecter l'intégralité du contenu de la seringue préremplie de 6 000 UI (60 mg) d'énoxaparine sodique dans les 20 ml restant dans la poche. Mélanger délicatement le contenu de la poche. Prélever le volume requis de solution diluée avec une seringue et administrer dans la voie veineuse. Lorsque la dilution est terminée, le volume à injecter peut être calculé en utilisant la formule suivante [Volume de solution diluée (ml) = poids du patient (kg) x 0,1] ou en utilisant le tableau ci-dessous. Il est recommandé de préparer la dilution immédiatement avant utilisation. Volume à injecter à travers la ligne IV une fois la dilution terminée à une concentration de 300 UI (3 mg)/ml. **Poids: Dose requise 30 UI/kg (0,3 mg/kg): Volume à injecter après dilution jusqu'à une concentration finale de 300 UI (3 mg)/ml.** 45 kg: 1350 UI: 13,5 ml /4,5 ml. 50 kg: 1500 UI: 15 ml /5 ml. 55 kg: 1650 UI: 16,5 mg /5,5 ml. 60 kg: 1800 UI: 18 mg /6 ml. 65 kg: 1950 UI: 19,5 mg /6,5 ml. 70 kg: 2100 UI: 21 mg /7 ml. 75 kg: 2250 UI: 22,5 mg /7,5 ml. 80 kg: 2400 UI: 24 mg /8 ml. 85 kg: 2550 UI: 25,5 mg /8,5 ml. 90 kg: 2700 UI: 27 mg /9 ml. 95 kg: 2850 UI: 28,5 mg /9,5 ml. 100 kg: 3000 UI: 30 mg /10 ml. 105 kg: 3150 UI: 31,5 mg /10,5 ml. 110 kg: 3300 UI: 33 mg /11 ml. 115 kg: 3450 UI: 34,5 mg /11,5 ml. 120 kg: 3600 UI: 36 mg /12 ml. 125 kg: 3750 UI: 37,5 mg /12,5 ml. 130 kg: 3900 UI: 39 mg /13 ml. 135 kg: 4050 UI: 40,5 mg /13,5 ml. 140 kg: 4200 UI: 42 mg /14 ml. 145 kg: 4350 UI: 43,5 mg /14,5 ml. 150 kg: 4500 UI: 45 mg /15 ml. • Injection dans une ligne artérielle:Pour la prévention de la formation d'un thrombus dans la circulation extracorporelle au cours de l'hémodialyse, il est administré via la ligne artérielle d'un circuit de dialyse. Relais entre l'énoxaparine sodique et les anticoagulants oraux: • *Relais entre l'**énoxaparine** sodique les antivitamines K (AVK).* Le suivi clinique et les tests de laboratoire (temps de prothrombine exprimé par le rapport international normalisé (INR) doivent être intensifiés pour surveiller l'effet des AVK. Étant donné qu'il y a un intervalle de temps avant que l'AVK atteigne son effet maximal, le traitement par énoxaparine sodique doit être poursuivi à une dose constante pendant aussi longtemps que nécessaire afin de maintenir l'INR au cours de deux tests successifs dans la plage de valeurs thérapeutiques souhaitées pour l'indication. Pour les patients en cours de traitement par AVK, l'AVK doit être interrompu et la première dose d'*énoxaparine* sodique doit être administrée lorsque l'INR est en dessous de la plage de valeurs thérapeutiques. • *Relais entre l'**énoxaparine** sodique et les anticoagulants oraux directs (AOD).* Pour les patients en cours de traitement par ***énoxaparine*** sodique, arrêter l'***énoxaparine*** sodique et démarrer l'AOD entre 0 et 2 heures avant le moment auquel l'administration suivante d'***énoxaparine*** sodique aurait dû avoir lieu, conformément à l'information produit de l'AOD. Pour les patients en cours de traitement par AOD, la première dose d'*énoxaparine* sodique doit être administrée au moment où la dose d'AOD suivante serait prise.Administration lors d'une rachianesthésie/péridurale ou d'une ponction lombaire: Lors d'une anesthésie/analgésie péridurale ou rachidienne ou d'une ponction lombaire, un suivi neurologique attentif est recommandé en raison du risque d'hématomes intra-rachidiens (voir rubrique 4.4). - *Aux doses utilisées pour la prophylaxie.* Aux doses prophylactiques un délai sans injection d'au moins 12 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter. Pour les techniques continues, un délai d'intervalle similaire d'au moins 12 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 30 ml/min, envisager de doubler à au moins 24 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait. L'instauration d'un traitement pré-opératoire par énoxaparine sodique à la dose de 2 000 UI (20 mg) 2 heures avant une rachianesthésie n'est pas compatible avec celle-ci. - *Aux doses utilisées pour le traitement.* Aux doses curatives, un délai sans injection d'au moins 24 heures doit être respecté entre la dernière injection d'énoxaparine sodique et la mise en place d'une aiguille ou d'un cathéter (voir également la rubrique 4.3). Pour les techniques continues, un délai similaire de 24 heures doit être respecté avant de retirer le cathéter. Pour les patients dont la clairance de la créatinine est de 15 à 30 ml/min, envisager de doubler à au moins 48 heures le délai entre le moment de l'injection et la mise en place du cathéter ou son retrait. Les patients recevant les doses biquotidiennes (c'est-à-dire, 75 UI/kg [0,75 m/kg] deux fois par jour ou 100 UI/kg [1 mg/kg] deux fois par jour) ne doivent pas prendre la deuxième dose d'énoxaparine sodique afin de permettre un délai suffisant avant la mise en place ou le retrait d'un cathéter. Les taux d'anti-Xa sont encore décelables à la fin des délais décrits ci-dessus et le fait de retarder ces injections n'exclut pas la survenue d'un hématome intra-rachidien. De même, il est préférable de ne pas utiliser l'énoxaparine sodique pendant au moins 4 heures suite à une ponction rachidienne/péridurale ou après le retrait d'un cathéter. Ce délai doit se baser sur l'évaluation du rapport bénéfice-risque, en tenant compte à la fois du risque de thrombose et du risque de saignement dans le contexte de la procédure, ainsi que des facteurs de risque du patient. **CONTRE-INDICATIONS:** L'énoxaparine sodique est contre-indiquée chez les patients présentant: • une l'hypersensibilité à l'énoxaparine sodique, à l'héparine ou à ses dérivés, y compris à d'autres héparines de bas poids moléculaire (HBPM), ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1.• un antécédent de thrombopénie induite par héparine (THI) à médiation immunitaire au cours des 100 derniers jours ou présence d'anticorps circulants (voir également la rubrique 4.4).• un saignement actif cliniquement significatif ou une affection associée à un risque élevé d'hémorragie, telle qu' un accident vasculaire cérébral hémorragique récent, un ulcère gastro-intestinal, la présence d'une tumeur maligne à risque élevé de saignement, une intervention chirurgicale récente du cerveau, du rachis ou ophtalmologique, des varices œsophagiennes connues ou suspectées, des malformations artérioveineuses, un anévrysme vasculaire ou des anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures.• Rachianesthésie ou anesthésie péridurale ou locorégionale lorsque l'énoxaparine sodique est utilisée pour un traitement curatif dans les 24 heures précédentes (voir rubrique 4.4). **EFFETS INDÉSIRABLES:** Résumé du profil de sécurité: L'énoxaparine sodique a été évaluée chez plus de 15 000 patients dans le cadre d'essais cliniques: 1 776 en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie orthopédique ou abdominale chez des patients à risque de complications thromboemboliques, 1 169 en prophylaxie médicale de la thrombose veineuse profonde chez des patients atteints d'une affection médicale aiguë et présentant une mobilité très restreinte, 3 659 pour le traitement de la TVP avec ou sans EP, 1 578 pour le traitement d'un angor instable et d'un infarctus du myocarde sans onde Q et 10 176 pour le traitement d'un STEMI aigu. Le schéma posologique de l'énoxaparine sodique administré pendant ces essais cliniques varie selon les indications. La dose d'énoxaparine sodique était de 4 000 UI (40 mg) SC une fois par jour en prophylaxie de la thrombose veineuse profonde suite à une chirurgie ou en prophylaxie chez les patients atteints d'une affection médicale aiguë présentant une mobilité très restreinte. Dans le traitement de la TVP avec ou sans EP, les patients recevant de l'énoxaparine sodique étaient traités soit par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures, soit par une dose SC de 150 UI/kg (1,5 mg/kg) une fois par jour. Dans les études cliniques pour le traitement de l'angor instable et de l'infarctus du myocarde sans onde Q, les doses étaient de 100 UI/kg (1 mg/kg) par voie SC toutes les 12 heures, et dans l'étude clinique pour le traitement d'un STEMI aigu, le schéma posologique de l'énoxaparine sodique était un bolus IV de 3 000 UI (30 mg) suivi par une dose SC de 100 UI/kg (1 mg/kg) toutes les 12 heures. Dans les études cliniques, les hémorragies, la thrombopénie et la thrombocytose étaient les effets les plus fréquemment rapportés (voir rubrique 4.4 et « Description d'effets indésirables sélectionnés » ci-dessous).Liste récapitulative des effets indésirables: Les autres effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés au cours de l'expérience post-commercialisation (* indique les effets rapportés durant l'expérience post-commercialisation) sont détaillés ci-dessous. Les fréquences sont déterminées de la façon suivante: très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque classe de système d'organes, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. *Affections hématologiques et du système lymphatique:* • Fréquent: hémorragie, anémie hémorragique*, thrombopénie, thrombocytose • Rare: éosinophilie*, cas de thrombopénie immuno-allergique avec thrombose ; dans certains cas, la thrombose s'est compliquée d'un infarctus d'un organe ou d'une ischémie d'un membre (voir rubrique 4.4). *Affections du système immunitaire:* • Fréquent: réaction allergique • Rare: réactions anaphylactiques/anaphylactoïdes, y compris choc*. *Affections du système nerveux:* • Fréquent: maux de tête*. *Affections vasculaires:* • Rare: hématome intrarachidien*. Ces réactions ont entraîné des lésions neurologiques de gravité variable, comprenant la paralysie prolongée ou permanente (voir la rubrique 4.4). *Affections hépatobiliaires* • Très fréquent: élévations des enzymes hépatiques (principalement des taux de transaminases > 3 fois la limite supérieure de la normale) • Peu fréquent: atteintes hépatocellulaires* • Rare: atteinte hépatique cholestatique*. *Affections de la peau et du tissu sous-cutané:* • Fréquent: urticaire, prurit, érythème • Peu fréquent: dermatite bulleuse • Rare: alopécie*, vascularite cutanée*, nécrose cutanée* survenant généralement au site d'injection (ces réactions ont généralement été précédées d'un purpura ou de placards érythémateux, infiltrés et douloureux). Nodules au site d'injection* (nodules inflammatoires qui ne sont pas une formation kystique d'énoxaparine). Ils se résorbent après quelques jours et ne sont pas un motif d'arrêt du traitement. *Affections musculo-squelettiques, systémiques et osseuses:* • Rare: ostéoporose* lors d'un traitement prolongé (plus de 3 mois). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration:* • Fréquent: hématome au site d'injection, douleur au site d'injection, autre réaction au site d'injection (telle qu'un œdème, une hémorragie, une hypersensibilité, une inflammation, un nodule, une douleur ou une réaction) • Peu fréquent: irritation locale ; nécrose cutanée au site d'injection. *Investigations:* • Rare: hyperkaliémie* (voir rubriques 4.4 et 4.5). Description d'effets indésirables sélectionnés: *Hémorragies:* Des hémorragies majeures ont été rapportées au maximum chez 4,2 % des patients (patients en chirurgie), dont certaines ont été fatales. Chez les patients en chirurgie, les complications hémorragiques étaient considérées comme majeures: (1) hémorragie avec conséquence clinique significative ou (2) hémorragie accompagnée d'une diminution du taux d'hémoglobine ≥ 2 g/dl ou ayant nécessité la transfusion de 2 ou plus culots globulaires. Les hémorragies rétropéritonéales et intracrâniennes étaient dans tous les cas considérées comme majeures. Comme avec les autres anticoagulants, une hémorragie peut survenir en présence de facteurs de risques associés, tels que des lésions organiques susceptibles de saigner, des procédures invasives ou l'utilisation concomitante de médicaments ayant un effet sur l'hémostase (voir les rubriques 4.4 et 4.5). Classe de systèmes d'organes: *Affections hématologiques et du système lymphatique.* - Prophylaxie en chirurgie: *Très fréquent:* **Hémorragie**[c] / *Rare:* **Hémorragie rétropéritonéale.** - Prophylaxie médicale; *Fréquent:* **Hémorragie**[c]. - Traitement des TVP, avec ou sans EP: *très fréquent:* **Hémorragie**[c] / *Peu fréquent:* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale.** - Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q: *Fréquent:* **Hémorragie**[c] / *Rare:* **Hémorragie rétropéritonéale.** - Traitement du STEMI aigu: *Fréquent:* **Hémorragie**[c] / *Peu fréquent:* **Hémorragie intracrânienne, hémorragie rétropéritonéale.** [c]: *tel que, hématome, ecchymoses en dehors du site d'injection, hématome au niveau d'une plaie, hématurie, épistaxis et hémorragie gastro-intestinale. Thrombopénie et thrombocytose.* Classe de systèmes d'organes: *Affections hématologiques et du système lymphatique.* - T Prophylaxie en chirurgie: *très fréquent:* **Thrombocytose**[d] / *Fréquent:* **Thrombopénie**. - Prophylaxie médicale: *Peu fréquent:* **Thrombopénie**. - Traitement des TVP, avec ou sans EP: *Très fréquent:* **Thrombocytose**[d] / *Fréquent:* **Thrombocyto-pénie** - *P* Traitement de l'angor instable et de l'IDM sans onde Q: *au fréquent:* **Thrombopénie**. - Traitement du STEMI aigu: *Fréquent:* **Thrombocytose**[d] **Thrombopénie** / *Très rare:* **Thrombopénie immuno-allergique**. [d]: *Augmentation de la numération plaquettaire > 400 G/l.* Population pédiatrique: La sécurité et l'efficacité de l'énoxaparine sodique chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 4.2). 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 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 Louviqny – 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:** Sanofi Belgium - Leonardo Da Vincilaan 19 - 1831 Diegem. Tel.: 02/710.54.00 - e-mail: info.belgium@sanofi.com. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** CLEXANE 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml: BE144365 / CLEXANE 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml: BE144347 / CLEXANE 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml: BE204565 / CLEXANE 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml: BE161953 / CLEXANE 10 000 UI (100 mg)/1,0 ml: BE161944 / CLEXANE 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml: BE230176 / CLEXANE 15 000 UI (150 mg)/1 ml: BE230185. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION:** Date de première autorisation: CLEXANE 2 000 UI (20 mg)/0,2 ml: 23/08/1988 - CLEXANE 4 000 UI (40 mg)/0,4 ml: 23/08/1988 - CLEXANE 6 000 UI (60 mg)/0,6 ml: 09/07/1999 - CLEXANE 8 000 UI (80 mg)/0,8 ml: 04/05/1993 - CLEXANE 10 000 UI (100 mg)/1,0 ml: 18/05/1993 - CLEXANE 12 000 UI (120 mg)/0,8 ml: 03/12/2001 - CLEXANE 15 000 UI (150 mg)/1 ml: 03/12/2001. Date de dernier renouvellement: 17/09/2010. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE:** Date d'approbation: 08 avril 2018.

Thrombosis **Care**

INSTRUCTIONS D'INJECTION

Retrouver aussi la **video** d'instructions d'injection et **plus d'infos** sur la thrombose veineuse sur:

YouTube Youtube channel: "thrombosiscare"

www.thrombosiscare.be

SANOFI

SABE.ENO.17.11.0576(1)

La **prévention** également est une **affaire multidisciplinaire**

Depuis plusieurs mois, Semper Luxembourg propose en collaboration avec le Dr Simone Steil une rubrique prévention, fort appréciée de nos lecteurs. L'occasion, en ce début d'année, de faire le point avec notre consoeur sur les enjeux pour 2019 et le rôle des différents acteurs de la santé dans la médecine préventive.

Semper: La médecine préventive travaille sur de nombreux dossiers en parallèle. Quels sont les enjeux importants pour 2019 ?

Dr Steil: Selon la loi de la direction de la santé, la division de la médecine préventive a compétence pour la promotion de la santé et la prévention des maladies des infirmités, et de leurs facteurs de risque.
Ses priorités se focalisent sur l'éducation à la santé, la sensibilisation et l'information de la population, au travers de campagnes multimédias nationales, et sur l'élaboration d'outils pédagogiques de communication, d'information et d'évaluation.
Elle gère, implémente, et conçoit, en collaboration avec de nombreux partenaires, plusieurs programmes ou plans nationaux, couvrant essentiellement les domaines suivants: les maladies à prévention vaccinale, les maladies chroniques et leurs facteurs de risque (cancers, maladies cardio-cérébro-vasculaires, ostéoporose, maladies respiratoires, maladies musculo-squelettiques, dépendances et addictions), les maladies infectieuses transmissibles, dont le VIH/Sida, les IST (infections sexuellement transmissibles), les hépatites, l'antibiorésistance et l'hygiène des mains, le don d'organes, les accidents domestiques, le plan canicule…
Les enjeux les plus importants pour 2019 résident dans les efforts faits en matière de promotion de la santé: «en effet, la promotion de la santé, visant l'adoption de modes de vie sains, confère aux populations le moyen d'assurer un plus grand contrôle sur leur propre santé et bien-être, et d'améliorer celle-ci (OMS)».

Le citoyen en bonne santé et le patient sont donc au centre de notre intérêt : grâce à la prévention des facteurs de risque pour la santé, et à l'adoption de modes de vie sains, une grande partie des maladies chroniques pourraient être évitées ou retardées. Le citoyen, ainsi émancipé, pourra participer à la sauvegarde de sa santé et de son bien-être, et devenir un acteur à part entière et un partenaire efficace de nos efforts de prévention.

Semper: De quoi êtes-vous satisfaite ou moins satisfaite par rapport aux réalisations de l'année écoulée ?

Dr Steil: Beaucoup de progrès ont pu être réalisés grâce à la prévention: au cours du siècle passé, l'espérance de vie a augmenté de 30 ans, les maladies à prévention vaccinale ont reculé, voire ont été éradiquées, de nombreux cancers peuvent être guéris actuellement, grâce à leur dépistage et détection précoce, la mortalité par maladies cardio-vasculaires a fortement chuté, des fléaux sociaux, comme le tabagisme, ont pu être combattus efficacement, grâce à des mesures réglementaires et des plans d'action efficaces menés à l'échelle nationale, européenne et internationale.

D'autres chantiers importants restent ouverts: nous assistons aujourd'hui à une «épidémie» de diabètes de type 2, de surcharges pondérales et d'obésité; des fléaux sociaux, comme l'abus d'alcool et les addictions aux drogues illégales, n'ont pas pu être endigués, ni combattus efficacement; nous vivons l'apparition de nouvelles menaces pour la santé publique: l'antibiorésistance, les maladies environnementales…
En général, nous sommes obligés de travailler en «équipe très réduite» pour

«Grâce à la prévention des facteurs de risque pour la santé, et à l'adoption de modes de vie sains, une grande partie des maladies chroniques pourraient être évitées ou retardées.»
DR SIMONE STEIL

réaliser tous nos objectifs. Contrairement à d'autres pays, nous ne bénéficions pas d'une personne de référence experte pour chaque domaine que nous traitons. Ceci nous conduit à «courir souvent derrière le temps», et peut-être à ne pas être pleinement satisfaits du travail accompli.

Semper: La médecine est largement organisée autour du curatif. Ne devrait-on pas envisager une réflexion sur la définition de consultations de prévention dans la nomenclature ?

Dr Steil: Absolument OUI. Le dépistage et la détection précoce des facteurs de risque, l'éducation à la santé personnalisée, devraient faire partie des soins de santé primaires, où les médecins et les soignants de première ligne joueraient un rôle essentiel. Une «consultation de médecine préventive» intégrée dans la nomenclature des actes aiderait grandement à réaliser cet objectif.

Semper: Quelles professions médicales et paramédicales devrait-on davantage impliquer dans la médecine préventive ?

Dr Steil: Les médecins généralistes, qui sont les médecins de référence de l'individu et de la famille, également appelés «médecins de confiance» ou «médecins de famille», ont un rôle capital à jouer en la matière. Ils connaissent leurs patients et leur environnement familial et professionnel, voient les enfants grandir, devenir adultes, et soignent souvent plusieurs générations dans une même famille.
Ils devraient, à mon sens, être mieux formés à l'éducation à la santé, à l'éducation thérapeutique, à la détection précoce et à l'intervention brève, aux thérapies cognitivo-comportementales, permettant à l'individu de s'émanciper et de mieux se prendre en charge.
Les pharmaciens, les infirmières, les kinésithérapeutes, les nutritionnistes, et les coachs sportifs, ont également un rôle clef à jouer dans la prévention. Tous ces professionnels de la santé et du bien-être devraient pouvoir associer leurs efforts, dans le cadre d'une prise en charge globale et holistique de la santé des individus.

Semper: Le personnel de conseil des pharmacies luxembourgeoises est, en nombre, plus nombreux que le corps médical. Comment pourrait-on mieux collaborer avec les pharmaciens pour les besoins de la prévention ?

Dr Steil: OUI, ceci est vrai. Les personnels de conseil des pharmacies ont un important rôle de multiplicateurs à jouer. Ils constituent un relais précieux pour nos efforts de prévention. Récemment, nous avons diffusé une campagne de lutte contre l'antibiorésistance par leur biais, entre autres. Des sachets imprimés de messages sanitaires et de recommandations ont ainsi été remis à tous les patients qui se présentaient en pharmacie avec une ordonnance pour des antibiotiques, durant les mois de novembre et de décembre. Nos affiches et nos dépliants sont mis à disposition des pharmaciens aux fins de distribution. Nos messages de prévention peuvent aussi défiler, sous forme de petits films vidéo, sur les écrans, dont la plupart des pharmacies sont dotées. Le pharmacien a également un rôle important à jouer en matière de conseils en éducation à la santé, et d'informations sur l'utilisation correcte des médicaments prescrits, ainsi que pour rappeler l'importance des vaccinations.
Cette collaboration précieuse est à intensifier, à systématiser, et à étendre au niveau national. Un groupe de travail pluridisciplinaire, en matière de développement de la prévention sur le terrain, au niveau des soins de santé primaires notamment, pourrait être très utile dans le domaine.■

Propos recueillis par le Dr Eric Mertens, pour Semper Luxembourg

INTERVIEW DU MOIS

Il a dit: «*Nous devons informer nos patients sur les tenants et aboutissants de chaque test, chaque examen, chaque traitement prescrit. La médecine basée sur les dogmes est définitivement révolue*».

...A LIRE EN PAGE 33

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca

Les risques méconnus **de la viande rouge**

Une équipe de chercheurs germano-luxembourgeoise, regroupant plusieurs représentants du Luxembourg Institute of Health (LIH), a développé un nouveau test permettant de déceler une allergie très rare: le syndrome d'hypersensibilité à l'alpha-gal.

Mordre dans la chair tendre d'un steak cuit sur le grill – une torture pour les végétariens, mais pas seulement: en 2009, des scientifiques américains ont constaté que les êtres humains pouvaient développer une allergie à la viande de mammifères. Ils courent un risque accru de souffrir de cette intolérance alimentaire quand ils ont été piqués par une tique au cours de leur vie et ont réagi à cette morsure par d'importantes réactions inflammatoires. Des symptômes tels que les rougeurs cutanées, la détresse respiratoire, voire des chocs anaphylactiques, peuvent alors résulter de la consommation de viande.

Le déclencheur immédiat de ce syndrome d'hypersensibilité, très rare, est un oligosaccharide (sucre) spécifique, le galactose-alpha-1,3-galactose – abrégé en alpha-gal. L'alpha-gal est présent à la surface des cellules des mammifères comme le bœuf, le porc, l'agneau ou le gibier. Les cellules humaines en sont dépourvues. Si l'alpha-gal passe dans le sang après un repas carné, une réaction allergique peut se produire. Toutefois, elle n'a pas lieu immédiatement après ingestion – comme chez les personnes allergiques aux pommes. La plupart du temps, deux à six heures s'écoulent avant que les premiers symptômes allergiques apparaissent. Il n'est donc pas évident de les associer à la consommation de viande.

Mise au point d'un nouveau test

L'équipe de scientifiques et de cliniciens allemands et luxembourgeois a perfectionné un test permettant d'améliorer significativement le diagnostic du syndrome alpha-gal. En détectant des anticorps spécifiques IgE dirigés contre l'alpha-gal, il est possible de mettre en évidence une sensibilisation à cette substance. En revanche, cette procédure ne permet pas d'estimer le risque effectif de réaction allergique.

«Jusqu'à présent, un test de provocation devait être réalisé: sous surveillance médicale, les personnes concernées consommaient de la viande en quantité de plus en plus importante jusqu'à ce qu'une réaction allergique se produise», explique le Dr Christiane Hilger, chercheuse principale du groupe Allergologie moléculaire et translationnelle au sein du LIH et co-responsable du projet: *«Compte tenu du temps de latence le test était très complexe et non sans risque.»*

Dans le cadre de leur travail, les chercheurs ont analysé le comportement d'un type spécifique de cellules immunitaires humaines, les basophiles. Différentes études ont mis en évidence

L'alpha-gal est présent à la surface des cellules des mammifères comme le bœuf, le porc, l'agneau ou le gibier.

En détectant des anticorps spécifiques IgE dirigés contre l'alpha-gal, il est possible de mettre en évidence une sensibilisation à cette substance.

l'intérêt de ces cellules pour l'approfondissement du diagnostic allergologique. En présence d'une allergie, elles réagissent de manière excessive à différents allergènes, notamment au sucre alpha-gal. Forts de ces connaissances, les scientifiques ont mis au point un test qui contient notamment l'allergène alpha-gal et certains marqueurs fluorescents.

Le Dr Hilger explique qu'en cas de stimulation des globules blancs par les allergènes (on parle de test d'activation des basophiles), le taux des marqueurs est fortement élevé: *«Un échantillon de sang est prélevé chez le patient, puis mis en contact avec les substances du kit de test. Les basophiles sont ensuite analysés par cytométrie en flux. S'ils réagissent fortement à l'alpha-gal, ils émettent une lumière intense dans le cytomètre du fait de l'utilisation de marqueurs fluorescents. Chez les personnes qui ne présentent pas de réaction allergique, le signal fluorescent est beaucoup plus faible, voire totalement absent.»*

Afin d'évaluer sa nouvelle approche, l'équipe scientifique a examiné les échantillons sanguins de plus de 50 personnes. Le Pr Bernadette Eberlein de l'Université Technique de Munich constate un résultat sans équivoque: *«Le signal fluorescent nous a permis d'identifier clairement les personnes ayant développé une allergie à la viande et présentant un risque élevé de réaction allergique en cas de consommation de produits carnés. Ce test contribuera à limiter considérablement le nombre de tests de provocation réalisés à l'avenir.»*

Mieux comprendre

Pour les chercheurs du LIH, du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et des Universités de Tübingen et de Munich, le travail n'est cependant pas terminé.

Le Dr Hilger poursuit: *«Nous en savons encore très peu sur les causes et les mécanismes immunologiques du syndrome alpha-gal. Il a certes été observé que les personnes ayant été piquées par une tique développent davantage une allergie à la viande. Nous souhaitons désormais identifier les substances présentes dans la salive des tiques qui déclenchent cette réaction et comprendre ce qui se passe exactement dans le système immunitaire.»* Ce projet de recherche complémentaire est financé par le Fonds National de la Recherche (FNR) et la Fondation allemande pour la recherche (Deutsche Forschungsgemeinschaft, DFG) dans le cadre du programme CORE. ■

L'équipe de scientifiques à l'origine de ce travail est composée du Dr Christiane Hilger et du Pr Markus Ollert (LIH), du Dr Martine Morisset et du Dr Françoise Codreanu-Morel (CHL), du Dr Jörg Fischer (Université Eberhard Karls à Tübingen), ainsi que des coordonnateurs de projet Jana Mehlich, Pr Bernadette Eberlein et Pr Tilo Biedermann (Université Technique de Munich). Les résultats ont été publiés dans la prestigieuse revue *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. La première auteure de l'article, Jana Mehlich, a par ailleurs reçu un prix d'encouragement pour jeunes chercheurs de la part de la Société allemande d'allergologie et d'immunologie clinique (Deutsche Gesellschaft für Allergie und Klinische Immunologie, DGAKI) à l'occasion du Congrès allemand d'allergologie.

Bibliographie

Jana Mehlich, Jörg Fischer, MD, Christiane Hilger, PhD, Kyra Swiontek, MSc, Martine Morisset, MD, PhD, Françoise Codreanu-Morel, MD, Maximilian Schiener, Simon Blank, PhD, Markus Ollert, MD, Ulf Darsow, MD, Tilo Biedermann, MD, Bernadette Eberlein, MD: *The basophil activation test differentiates between patients with alpha-gal syndrome and asymptomatic alpha-gal sensitization. Journal of Allergy and Clinical Immunology (2019);143:182-9.* DOI: https://doi.org/10.1016/j.jaci.2018.06.049

Contact: christiane.hilger@lih.lu

Ce test d'activation des basophiles contribuera à limiter considérablement le nombre de tests de provocation réalisés à l'avenir.

Etude DECLARE: bien plus que la seule sécurité cardiovasculaire

Le 5 décembre dernier, le Dr Luc Derdelinckx (Service d'Endocrino-Diabétologie, Clinique Saint-Luc, Bouge) était invité par AstraZeneca Luxembourg pour faire un point sur les hypoglycémiants oraux - et en particulier les inhibiteurs de la SGLT2, avec un focus sur le profil cardiovasculaire de chaque classe. Etait également conviée comme intervenante, le Dr Stéphanie Noppe, qui a rappelé l'importance du diagnostic et du traitement optimal de l'insuffisance cardiaque.

Dr R. Dehesbaye

L'enjeu est important puisque, comme l'a rappelé l'orateur, on sait que le diabète est associé à une augmentation du risque d'infarctus du myocarde et de décompensation cardiaque par rapport à la population non diabétique.
La relation entre diabète de type 2 et décompensation cardiaque est en outre complexe, et s'explique tant par les complications athérosclérotiques du diabète que par des mécanismes indépendants de l'athérosclérose, et spécialement des effets microvasculaires inflammatoires au niveau du myocarde. On connait également les relations entre insulinorésistance et décompensation cardiaque, faisant intervenir le tissu adipeux ectopique et la dysfonction adipocytaire associée au diabète.

Sécurité cardiovasculaire exigée

Enfin, depuis la découverte de l'effet de la rosiglitazone sur le risque d'infarctus et de mortalité cardiovasculaire, la FDA et les autorités de la santé européennes ont relevé la barre en termes de sécurité, et aujourd'hui tout nouvel antidiabétique doit faire la preuve de sa sécurité cardiovasculaire. Ce qui s'est traduit par un grand nombre d'études de sécurité cardiovasculaire, étudiant un critère jusqu'alors peu connu, les MACE (*Major Adverse Cardiovascular Events*).
Pour les inhibiteurs de la DPP4, se succéderont les études SAVOR-TIMI-53, EXAMINE, TECOS… qui démontreront la sécurité cardiovasculaire des traitements.
Pour les SGLT2, par ailleurs, ce seront les études EMPA-REG et CANVAS qui montreront une réduction à la fois des MACE et des critères liés à l'insuffisance cardiaque, et enfin l'étude DECLARE, portant sur 17.160 patients avec un diabète de type 2 et une maladie cardiovasculaire établie ou de multiples facteurs de risque.

DECLARE: un véritable bénéfice cardiovasculaire et rénal

Pour l'étude DECLARE, les critères primaires étaient non seulement la sécurité, mais aussi l'efficacité du traitement - donc le bénéfice du traitement en termes de maladies cardiovasculaires, de décompensation cardiaque et des paramètres MACE, et ce sur un suivi de 4,2 années.

Les résultats ont bien sûr confirmé la non-infériorité de la dapagliflozine, versus placebo sur les paramètres MACE, avec même une tendance favorable au bénéfice de la dapagliflozine. Mais aussi et surtout une amélioration significative du risque de complication cardiovasculaire dans le groupe traité par dapagliflozine (4,9% versus 5,8%, p=0,005).
Mieux, on observait également (endpoint secondaire) une amélioration du pronostic rénal du patient (p<0,001), et ce bénéfice du traitement par dapagliflozine se retrouvait indépendamment des antécédents éventuels d'insuffisance cardiaque du patient.

Comme l'a rappelé le Dr Stéphanie Noppe, les SGLT2-inhibiteurs ont des atouts particuliers pour les patients insuffisants cardiaques, grâce à leur effet triple:
- Réduction significative de l'HbA1c
- Perte de poids
- Réduction de la pression artérielle sans augmentation de la fréquence cardiaque

En résumé, conclut le Dr Derdelinckx, ces bénéfices cardio-rénaux des inhibiteurs du SGLT2 peuvent avoir deux effets selon le profil cardio-vasculaire du patient atteint de diabète de type 2:
1. Chez les diabétiques avec de multiples facteurs de risque (prévention primaire), ils préviennent les complications de type insuffisance cardiaque et rénale.
2. Chez les diabétiques avec une maladie cardiovasculaire établie (population de prévention secondaire), les SGLT2-inhibiteurs préviennent les complications rénales et cardiaques, et réduisent aussi les complications athérosclérotiques (MACE).

Ces bénéfices ont conduit à modifier les guidelines afin de renforcer la place des SGLT2-inhibiteurs ayant fait la preuve de leur capacité à réduire le risque d'insuffisance cardiaque ou de progression d'atteinte rénale, comme c'est le cas pour le dapagliflozine dans l'étude DECLARE. ■

SOCIETE
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE

Invitation
Cardiologie 2019 - 7ème édition

Des guidelines à la pratique
Présentations interactives autour de cas cliniques

Samedi 9 février 2019
Cercle Cité, Luxembourg-Ville

Inscription

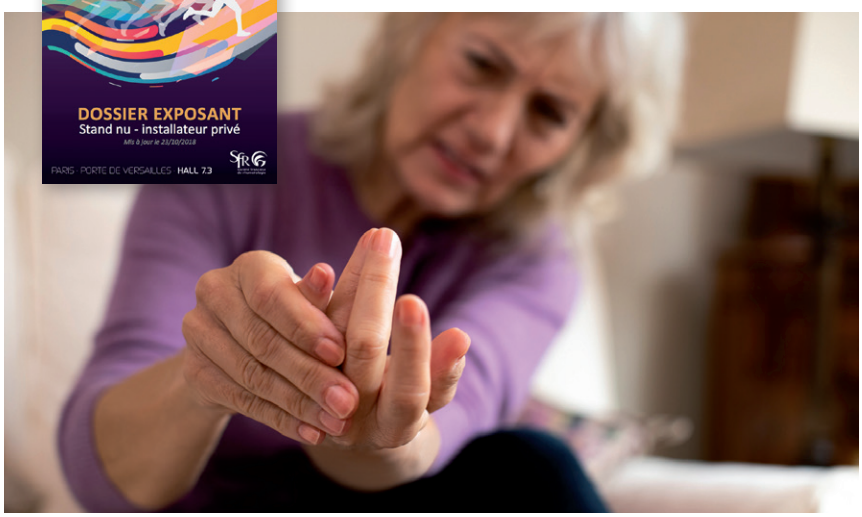
Par email à l'adresse **secretariat@slcardio.lu** ou par téléphone au **621 19 16 92**
pour le 4 février au plus tard
Merci de mentionner votre présence au lunch.

AMGEN Cardiovascular · BAYER · Boehringer Ingelheim · Bristol-Myers Squibb · MSD INVENTING FOR LIFE · NOVARTIS · SANOFI · SERVIER · VIFOR PHARMA

En partenariat avec Semper Luxembourg et l'Association d'Enseignement Post-Universitaire

AEPU
ASSOCIATION D'ENSEIGNEMENT POST-UNIVERSITAIRE

Semper
Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens
LUXEMBOURG



Société Française de Rhumatologie

La place des maladies musculo-squelettiques dans le monde

Près de 3.000 participants étaient réunis dans un Paris agité pour participer aux sessions du 31ème Congrès Français de Rhumatologie. Au menu, l'ensemble des pathologies rhumatismales dont les spondyloarthropathies et la polyarthrite rhumatoïde, mais aussi les facteurs de risque des cascades de fractures vertébrales non traumatiques, les néphropathies goutteuses fréquentes chez les patients avec des gouttes tophacées, les pathologies dégénératives, rachidiennes, métaboliques etc.

Dr Claude Biéva

L'arthrose n'était pas oubliée

L'arthrose n'était pas oubliée avec cette intéressante mise au point sur les interventions non pharmacologiques présentée par le Pr Yves Henrotin (Liège, Belgique) et l'effet structural à long terme des infiltrations intra-articulaires de corticostéroïdes et d'acide hyaluronique dans la gonarthrose avec les dernières données issues de la cohorte KHOALA. Dans la même cohorte, on trouve aussi cette réponse à la question de savoir s'il existe une association entre toutes les co-morbidités, cardiovasculaires et autres et l'évolution structurale d'une gonarthrose symptomatique à 5 ans. Le syndrome douleur omniprésent dans l'arthrose était abordé, avec cette confirmation de l'effet de l'extrait de Curcuma longa évalué dans une étude de phase IIb incluant 141 patients atteints de gonarthrose symptomatique. On observe à 3 mois chez les patients sous curcuma, une diminution significative des douleurs articulaires avec en parallèle une réduction de la consommation d'AINS dans un contexte de bonne tolérance.

Les maladies musculosquelettiques, la 9ème cause de DALYs

Dans les maladies musculo-squelettiques (MSQ), l'accent est aujourd'hui mis sur leur impact sur la qualité de vie des patients. Une illustration est ce vaste projet présenté pour la première fois lors du congrès qui a pour objectif une analyse mondiale de la fréquence de ces maladies. Sont inclus la polyarthrite rhumatoïde, la goutte, les cervicalgies, les lombalgies, l'arthrose et des pathologies diverses dont l'impact est évalué par le DALY. En 2015, ces MSQ représentaient la 9ème cause de DALY (Disability Adjusted Live Year ou nombre d'années perdues liées à l'incapacité) sur les 23 causes de morbidité définies par l'OMS, et surtout la 2ème cause d'années vécues avec un handicap. En comparaison, les maladies cardiovasculaires, infectieuses et néoplasiques sont respectivement la première, la deuxième et la troisième cause de DALYs dans le monde. Les premières analyses montrent une disparité importante entre l'Europe et l'Afrique avec notamment une corrélation significative positive entre le PIB d'un pays et l'impact sur les MSQ. Le projet confirme aussi que la prévalence des MSQ continue d'augmenter de façon significative avec une répercussion notable sur la qualité de vie des patients mais aussi assorties de conséquences économiques. Pour le Pr Eden Sebbag (Strasbourg), il est aujourd'hui vital d'améliorer le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de ces MSQ qui deviennent un véritable enjeu de santé publique. ■

Activité du rhumatisme psoriasique
Des valeurs seuils pour le PsAID…

Une analyse de 436 patients présentant une arthrite psoriasique a permis de définir des valeurs seuils pour le questionnaire d'impact PsAID 12 correspondant à différents niveaux d'activité de la maladie. L'étude tire parti de l'utilisation conjointe de scores composites et de l'opinion du patient comme critère externe pour définir l'activité de la maladie.

Dr Claude Biéva

Le questionnaire «*Psoriatic Arthritis Impact of Disease*» (PsAID 12) évalue dans l'arthrite psoriasique, les symptômes importants pour le patient et l'impact sur la qualité de vie. Il a été récemment recommandé par l'OMERACT, comme un critère d'évaluation de la réponse au traitement mais jusqu'à présent aucun seuil n'avait été établi pour aider le clinicien à interpréter le résultat. L'objectif était donc ici de déterminer des seuils correspondant à différents niveaux d'activité de la maladie: la rémission, la faible activité (LDA) et l'activité modérée de la maladie.

DAPSA et PsAID 12

Les 436 patients analysés dans l'étude REFLAP[1] présentaient une arthrite psoriasique de plus de 2 ans d'évolution avec une activité de la maladie définie par le PsAID 12, le DAPSA (*Disease Activity in Psoriasic Arthritis*), avec des seuils respectifs < 4, < 14 et < 28 pour la rémission, l'activité de la maladie faible et l'activité modérée et le VLDA (*Very Low Disease Activity*)/ MDA (*Minimal Disease Activity*). Près de 60% des patients étaient sous biothérapie, avec un PsAID 12 moyen de 3,4. La fréquence de rémission variait de 12,8% (VLDA) à 38,5% (questions médecin) et la fréquence de *Low Disease Activity* variait de 25,5% (MDA) à 43,1% (question patient). Les critères VLDA et MDA étaient plus difficiles à atteindre que les critères DAPSA, se traduisant par des seuils de rémission/LDA beaucoup plus bas. Les seuils de PsAID 12 variaient entre 1,7 et 1,9 pour la rémission, 3,2 et 3,3 pour la LDA et 4,5 à 4,8 pour l'activité modérée de la maladie. Les seuils proposés de PsAID 12 sont < 2 pour la rémission, ≤ 3 pour la LDA et < 5 pour l'activité modérée de la maladie.

Des seuils définis

Ces données confirment qu'il a été possible de définir avec une bonne validité, des seuils du PsAID 12 correspondant à différents niveaux d'activité de la maladie. C'est le signe que l'évaluation par le patient reflète efficacement l'activité rhumatismale. La force de l'étude est l'utilisation conjointe de scores composites et de l'opinion du patient comme critère externe pour apprécier l'activité de sa maladie. Ces valeurs seuils du PsAID 12 peuvent être maintenant proposées comme cible thérapeutique sous réserve d'une validation plus approfondie. ■

Réf.
1.Gossec L, et al. SFR 2018

Ces données confirment qu'il a été possible de définir avec une bonne validité, des seuils du PsAID 12 correspondant à différents niveaux d'activité de la maladie.

Traitement de la gonarthrose
Un recours moindre à la chirurgie en cas d'infiltrations de corticoïdes et d'acide hyaluronique ?

Une analyse de 436 patients présentant une arthrite psoriasique a permis de définir des valeurs seuils pour le questionnaire d'impact PsAID 12 correspondant à différents niveaux d'activité de la maladie. L'étude tire parti de l'utilisation conjointe de scores composites et de l'opinion du patient comme critère externe pour définir l'activité de la maladie.

Dr Claude Biéva

La cohorte KHOALA[1] avait pour objectif d'évaluer en vie réelle le recours à la chirurgie pour gonarthrose symptomatique (critères ACR) chez 656 patients (âge moyen à l'inclusion: 62 ans) ayant reçu des infiltrations de CS ou d'AH. La durée d'évolution de l'arthrose était de 8,2 ans avec 43,9% des patients présentant un grade KG2, 30,6% un grade KG3 et 25,5% un KG4 (Kellgren-Lawrence). Près de deux tiers des patients présentaient plus de deux articulations douloureuses. Les scores algo-fonctionnels étaient pour l'EVA douleur de 38,8, pour le WOMAC-douleur de 33,2 et pour le WOMAC-fonction de 34,2. Les patients étaient suivis à 3 et 5 ans sur le plan clinique et radiologique.

Pas de majoration du risque

Au total, 13,9% ont bénéficié d'une prothèse totale de genou au cours des 5 années de suivi. Des infiltrations de CS et d'AH ont été pratiquées respectivement chez 21,8% et 29,1% des patients et 14% (n = 92) ont reçu une infiltration CS + AH. A 5 ans, le risque relatif de prothèse totale de genou sur l'articulation infiltrée par rapport aux articulations non infiltrées est de 0,96 (p = 0,94) chez les patients infiltrés par CS et 0,38 (p = 0,06) chez les patients infiltrés par AH. Les résultats montrent que les infiltrations de CS pour gonarthrose n'augmentent pas le risque de prothèse totale de genou incidente. Chez les patients traités par injection de AH, il existe une tendance non significative pour une réduction du risque de recours à la prothèse.

Que dit la littérature ?

Peu d'études sont publiées sur l'effet à long terme des infiltrations de CS dans la gonarthrose. Deux études ne montrent pas de différence entre corticoïdes versus placebo sur l'évolution radiographique à 2 ans. Une autre étude fait état d'une diminution de l'épaisseur du cartilage en IRM dans le groupe corticoïdes versus placebo, avec des différences de – 0,11 mm à 2 ans. Pour les infiltrations d'AH, une étude de 2015 fait état d'une augmentation du délai de recours à la prothèse chez les patients traités par AH versus ceux qui ne sont pas traités par AH.

> Chez les patients avec une gonarthrose symptomatique, les infiltrations de CS ou de AH n'augmentent pas le risque de prothèse à 5 ans et les infiltrations d'AH pourraient même diminuer le risque sous réserve de confirmation.

Que conclure ?

Les résultats de la cohorte sont intéressants mais comportent quelques limitations. Ce sont des données observationnelles, le nombre d'événements à 5 ans est relativement faible et on observe aussi parmi les patients une proportion non négligeable qui reçoit les deux types de traitement. Enfin les infiltrations réalisées avant l'inclusion ne sont pas prises en compte dans l'interprétation des résultats. On peut toutefois en conclure que chez les patients avec une gonarthrose symptomatique, les infiltrations de CS ou de AH n'augmentent pas le risque de prothèse à 5 ans et les infiltrations d'AH pourraient même diminuer le risque sous réserve de confirmation. ■

Réf.
1. Latourte A, et al. SFR 2018;#P05

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

Packaging	Ex-factory price (excl. VAT)
10mg x 14 tabs	93,24 €
50mg x 7 tabs	233,10 €
100mg x 7 tabs	466,20 €
100mg x 14 tabs	932,40 €
100mg x 112 tabs	5.967,34 €

CONFRONT R/R CLL
WITH A NEW COMBINATION REGIMEN

VENCLYXTO® + rituximab provides superior PFS to bendamustine + rituximab with a **24-month FIXED TREATMENT DURATION***[1]

NEW

84% risk reduction of progression or death with **VEN+R** vs BR†[1]

- HR=0.16 (95% CI, 0.12 – 0.23); P-value <0.0001
- median follow-up: 36 months

Expanded indication in R/R CLL:

VENCLYXTO® in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy.‡

For additional information, please refer to the SmPC.[1]

BR: Bendamustine, Rituximab; **CI:** Confidence Interval; **CLL:** Chronic Lymphocytic Leukemia; **HR:** Hazard Ratio; **mPFS:** median progression-free survival; **R/R:** Relapsed/Refractory; **SmPC:** Summary of Product Characteristics.

* After 5-week dose titration schedule

† Investigator assessment of n=194 patients (VEN+R) or n=195 patients (BR).

‡ Venclyxto® monotherapy is indicated for the treatment of CLL in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor.[1]

1. Venclyxto® SmPC, November 2018.

AbbVie sa/nv – BE-VNCCLL-180005 (v1.0) – Dec 18

abbvie

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Venclyxto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclyxto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclyxto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclyxto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet).Venclyxto 10 mg film-coated tablet : Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclyxto 50 mg film-coated tablet : Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclyxto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with chronic lymphocytic leukaemia (CLL) who have received at least one prior therapy. Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: in the presence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or in the absence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: *Dose-titration schedule:* The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule

Week	Venetoclax daily dose
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. *Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:* The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 for details of the combination regimen). Rituximab should be adminstered after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax should be taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1). *Post-titration dose for venetoclax monotherapy:* The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment should be continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. *Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):* Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥5 cm or high absolute lymphocyte count [ALC ≥25 x 10^9/l]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] <80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-exisiting abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. *Hydration :* Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. *Anti-hyperuricaemic agents:* Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. *Laboratory assessments:* Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. *Hospitalisation :* Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. *Dose modifications for tumour lysis syndrome :* If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). *Dose modifications for other toxicities:* Treatment with Venclyxto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities

Dose at interruption (mg)	Restart dose (mg[a])
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
[a]The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose.	

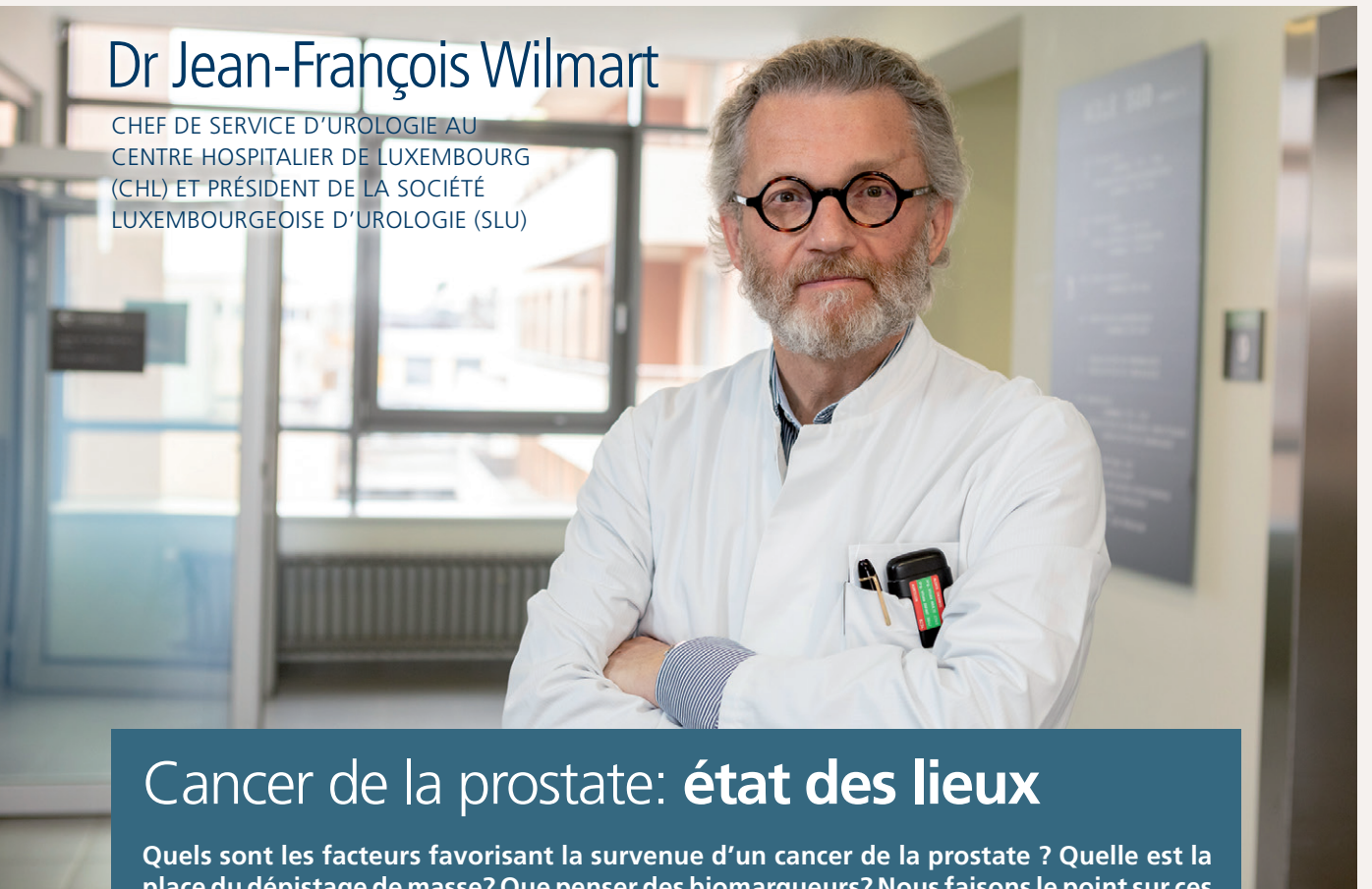
For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). *Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:* Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5). *Initiation and titration phase:* Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated (see sections 4.3, 4.4, and 4.5). Concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation and titration doses of venetoclax should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities (see sections 4.4 and 4.5). *After completion of titration phase:* For patients who are on a steady daily dose of Venclyxto, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.4 and 4.5). *Missed dose:* If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. *Special populations: Elderly:* No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years) (see section 5.1). *Renal impairment:* No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥30 ml/min and <90 ml/min) (see section 5.2). Patients with reduced renal function (CrCl <80 ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment (CrCl <30 ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4). *Hepatic impairment:* No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8). Safety in patients with severe hepatic impairment has not been established. It is not recommended to administer venetoclax to patients with severe hepatic impairment. *Paediatric population:* The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Venclyxto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclyxto is based on data from 490 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from one phase 3 study (MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175). MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 296 patients with previously treated CLL, which included 188 patients with 17p deletion and 92 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1). The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination study with rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) in patients receiving venetoclax in combination with rituximab or as monotherapy were pneumonia, febrile neutropenia, and TLS. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto are summarised in Table 3. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 3: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: **System organ class / Frequency (all grades)[a] / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection; **Grade ≥3[a]:** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Grade ≥3[a]:** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperphosphataemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperuricaemia, Hypocalcaemia; **Grade ≥3[a]:** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalaemia; Uncommon: Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥3[a]:** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥3[a]:** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥3[a]:** Uncommon: Blood creatinine increased. [a]Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). *Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:* Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study. In the monotherapy studies with venetoclax, 9% of patients discontinued due to adverse reactions. Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 12% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. In the MURANO study, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab. The most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (43%). Description of selected adverse reactions: *Tumour lysis syndrome:* Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥10 cm or those with both an ALC ≥25 x 10^9/l and any measurable lymph node ≥5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2). In 122 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 3%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium >6 mmol/l, uric acid >476 µmol/l, calcium <1.75 mmol/l, or phosphorus >1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥5 cm or ALC ≥25 x 10^9/l. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥50 ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2). The rates of grade ≥3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalemia 1%, hyperphosphatemia 1%, and hyperuricemia 1%. *Neutropenia*: Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the MURANO study, neutropenia was reported in 61% (all grades) of patients on the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1-712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via: **Belgium:** Federal Agency for Medicines and Health Product 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 **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S) :** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 11/2018. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

AbbVie sa/nv – BE-VNCCLL-180005 (v1.0) – Dec 18

abbvie

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

INTERVIEW DU MOIS



Dr Jean-François Wilmart

CHEF DE SERVICE D'UROLOGIE AU CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG (CHL) ET PRÉSIDENT DE LA SOCIÉTÉ LUXEMBOURGEOISE D'UROLOGIE (SLU)

Cancer de la prostate: **état des lieux**

Quels sont les facteurs favorisant la survenue d'un cancer de la prostate ? Quelle est la place du dépistage de masse? Que penser des biomarqueurs? Nous faisons le point sur ces questions, ainsi que sur les stratégies thérapeutiques en 2018, avec le Dr Jean-François Wilmart, chef de service d'Urologie au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL) et président de la Société Luxembourgeoise d'Urologie (SLU).

Céline Buldgen

Le cancer de la prostate est le cancer le plus fréquent chez l'homme (28% des cas de cancer chez l'homme, l'âge moyen au diagnostic est actuellement de 70 ans). Des facteurs de risque ont pu être identifiés, comme l'âge, les antécédents familiaux (il existe deux formes de prédisposition génétique : monogénique et polygénique), l'origine ethnique (la fréquence de cancer de la prostate est élevée en Afrique, dans les pays scandinaves, en Nouvelle-Zélande et au Nord des Etats-Unis, plus rare en Asie), les prostatites aiguës à répétition ou encore l'alimentation et le mode de vie.

Mutations des gènes BRCA2/HOXB13

Dr Wilmart:*«L'hérédité monogénique (rare: 5% des cas) est caractérisée par des mutations génétiques des gènes BRCA2 (BRCA1) et HOXB13 (variant G84E), un âge de survenue précoce et des cancers d'une plus grande agressivité. Les critères des formes monogéniques doivent être recherchés systématiquement à l'interrogatoire: trois cas de cancer de la prostate chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième degré (neveux, oncles du côté maternel ou paternel), deux cas de cancer de la prostate, diagnostiqués avant l'âge de 55 ans, chez des apparentés du premier degré (père, fils ou frères) ou du deuxième (neveu, oncles du côté maternel ou paternel). Devant une histoire familiale de cancer du sein héréditaire, il est recommandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes BRCA1 et BRCA2. Devant un cancer de la prostate (CaP) agressif (score de Gleason élevé ou stade localement avancé ou métastatique) chez un patient de moins de 50 ans, il est également recom-*

mandé d'adresser le patient en consultation d'oncogénétique pour rechercher une mutation des gènes BRCA2 et HOXB13. Il est souhaitable que les patients ayant un risque génétique élevé de cancer de la prostate bénéficient d'une surveillance spécialisée et cela à partir de 45 ans. L'hérédité polygénique (prédominante 95 % des cas) est plus délicate à analyser».

Alimentation: statistiques interpellantes

Pour l'alimentation et le mode de vie, on ne dispose pas de preuve scientifique formelle, mais on sait que les cancers prostatiques sont rares en Asie où l'on mange énormément de poissons.

Un régime riche en graisses saturées ou riche en protéines d'origine animale (de type nord-américaine) favorise aussi l'incidence des cancers dont celui de la prostate. *«Mais il faut rester prudent, ce sont des statistiques, avec des valeurs relatives. Il est d'ailleurs très intéressant de voir qu'un homme d'origine asiatique qui migre aux USA voit son risque rejoindre celui d'un patient d'origine afro-caribéenne..»*, souligne le Dr Wilmart.

Une exposition élevée aux androgènes représente également un risque important dans l'apparition de ce cancer. Avant de prescrire un traitement contre l'hypogonadisme et les troubles de l'érection, il vaut mieux s'assurer que le patient ne souffre pas d'un cancer de la prostate à moyen ou haut risque, ni d'une hypertrophie bénigne de la prostate (risque d'aggraver la dysurie). Soyons aussi vigilants vis-à-vis des sportifs amateurs qui pourraient avoir recours à la prise de testostérone pour se doper.

Le rôle du tabac est quant à lui ambigu (cadmium, augmentation androgènes circulants). Les facteurs protecteurs sont l'activité physique par libération de substances anti-oxydantes et le régime méditerranéen riche en anti-oxydants, en omégas 3, en polyphénols, en isothyocyanates (brocolis) et en leucopènes (tomates).

Rappel - La classification d'Amico

- Faible risque: PSA ≤ 10 ng/ml, et score de Gleason ≤ 6, et stade clinique T1c ou T2a.
- Risque intermédiaire: PSA entre 10 et 20 ng/ml ou score de Gleason 7 au stade clinique T2b.
- Risque élevé: PSA > 20 ng/ml ou score de Gleason > 7 (8, 9 ou 10), ou stade clinique T2c.

Le dépistage de masse est-il justifié ?

La détection précoce du cancer de prostate repose sur l'identification des facteurs de risque, le toucher rectal (TR), et le dosage du PSA. Le toucher rectal est recommandé préalablement à la prescription du dosage PSA total. Un TR suspect est associé à un risque plus élevé de tumeur indifférenciée, et constitue une indication de biopsies prostatiques quelle que soit la valeur du PSA. Rappelons que le PSA est caractéristique de l'épithélium prostatique et non du cancer prostatique. Le risque de CP augmente avec la valeur du PSA total. Le PSA libre est utilisé dans de très rares cas, la densité du PSA peut aider à poser l'indication d'une première série de biopsies prostatiques.

Le risque de cancer de la prostate devient très élevé en cas d'antécédents familiaux. Chez les hommes correspondant à ce profil, un dépistage annuel sera systématiquement proposé à partir de 40 ans. Pour les autres, un dépistage annuel est fortement recommandé à partir de 50 ans.

Dr Wilmart: *«L'Europe via l'Association Européenne d'Urologie (EAU) est en train de mener des réflexions quant à l'intérêt d'instaurer un programme de dépistage du cancer de la prostate. Dans les années 2000, les études PLCO et ERSPC ont démontré l'inefficacité du dépistage de masse pour réduire la mortalité par cancer de prostate et augmenter la survie des patients. Ces études étaient cependant biaisées car elles prenaient en compte la survie globale et non la survie spécifique liée au cancer de prostate. Aujourd'hui, on se rend compte que le cancer de la prostate est le premier cancer chez l'homme, et que plus le dépistage est effectué précocement, plus on évite les formes agressives et métastatiques. Mais qui dit dépistage de masse, dit remboursement… Cela reste une affaire d'enjeux économiques… Personnellement, j'approuve la mise en place d'un dépistage qui permet de diagnostiquer des cancers dans leur fenêtre de curabilité.»*

Un panel de biomarqueurs peut-il prédire la mortalité par cancer de prostate ?

Dr Wilmart: *«Au Luxembourg, nous nous référons au dosage du PSA et parfois du PCA 3 (test urinaire). Il me semble délicat d'affirmer à l'heure actuelle que les biomarqueurs puissent prédire la mortalité par cancer de prostate, le futur nous le dira... Par contre, certains peuvent être employés comme facteurs prédictifs. De*

nombreux biomarqueurs sanguins, urinaires ou tissulaires ont en effet été développés afin de répondre à la nécessité d'adapter la prise en charge des patients et de distinguer au sein d'une population atteinte de cancer prostatique les formes agressives des formes non agressives. Le PHi (test sanguin, PHi = [-2] pro-PSA/PSA libre x √PSA total) pourrait par exemple contribuer à l'amélioration de la sélection des candidats à une biopsie prostatique, à une surveillance active ou à une prostatectomie totale (PT), avec un niveau de preuve élevé. Ce test est clairement une valeur ajoutée aux paramètres conventionnels (PSA, cliniques) avec un niveau de preuves élevé. Son intérêt pronostique dans la pratique clinique est à considérer au regard de sa valeur discriminante. Le 4Kscore (test sanguin) est une combinaison dans un algorithme de résultats de 4 kallikréines et de données cliniques (en attente d'accréditation Clinical Laboratory Improvement Amendment - CLIA). Il pourrait quant à lui contribuer à l'amélioration de la sélection des patients candidats à une biopsie prostatique (niveau de preuves élevé), il permettrait aussi de déterminer la prédiction de l'agressivité tumorale sur pièce de prostatectomie. Dernier exemple, l'oncotype DX (GPS) - (test tissulaire) est une signature moléculaire de 17 gènes (12 spécifiques du cancer et 5 de référence) accréditée par la CLIA et le College of American Pathologists (CAP), mais non approuvé par la FDA. Il permettrait la reclassification des patients candidats à une surveillance active. Ces différents tests ont été intégrés dans la pratique courante aux USA. Nous citerons également le MIPS, le Prolaris et le Decipher».

> *«Au Luxembourg, nous nous référons au dosage du PSA et parfois du PCA 3 (test urinaire)»*
> DR WILMART

Cancer de la prostate à faible risque: quelle surveillance active ?

Contrairement à l'abstention-surveillance (*Watchful-Waiting*) qui permettrait l'instauration d'un traitement à visée palliative chez les patients surveillés et devenant symptomatiques et multimétastatiques, la surveillance active est une option thérapeutique curative qui déplace l'éventuel moment du traitement tout en restant dans la fenêtre de curabilité de la maladie.

La validité de cette approche a été confirmée par plusieurs séries prospectives ayant maintenant un long suivi (niveau de preuve 2), dont l'étude PIVOT (367 patients surveillés vs 364 PT, suivi médian 10 ans) et l'essai suédois SPCG - 4 (348 patients surveillés vs 347 PT, suivi médian 12,8 ans).

Ces deux essais controlés ont montré que l'absence de traitement radical immédiat était une option thérapeutique sûre sur le plan carcinologique, en cas de cancer prostatique localisé, particulièreement à faible risque. Les critères de sélection des patients éligibles à la surveillance active varient d'une étude à l'autre. Ils sont basés sur l'examen clinique, le PSA total, le score de Gleason et la charge tumorale sur les biopsies (nombre de biopsies positives, pourcentage d'envahissement). La densité du PSA est également utilisée, notamment dans l'étude *Prostate Cancer Research International Active Surveillance* (PRIAS) Européenne. Le but de ces critères étant de sélectionner au mieux la population à bas risque sans restreindre de façon drastique le nombre de patients éligibles.

Les modalités de surveillance actives incluent systématiquement un contrôle régulier du PSA (tous les 3 à 6 mois, avec calcul du temps de dédoublement), un TR tous les 6 à 12 mois, et un contrôle histologique par nouvelles

biopsies entre 3 et 24 mois après biopsie initiale. Les biopsies de confirmation restent fondamentales pour réduire la probabilité de sous-évaluation initiale et détecter une progression précoce. La place de l'IRM dans le suivi de ces patients reste à définir dans le cadre d'études dédiées, et pourrait éviter des biopsies inutiles, et de surcroît à risque de co-morbidités.

La durée médiane avant qu'un traitement curatif ne soit proposé au patient est de ± 5 ans (entre 59% et 67%) avec une durée médiane avant traitement différé de 1,2 à 3 ans. L'impact d'une chimioprévention secondaire n'est pas encore prouvé. Un essai prospectif randomisé a montré un bénéfice à la prise quotidienne de dutastéride (Avodart) sur le taux de reclassement biopsique à 3 ans (HR 0,62; intervalle 0,43 - 0,89). Cependant, aucune différence en termes de survie n'a été rapportée et le suivi était court. De plus, le risque potentiel de favoriser l'émergence d'un score de Gleason plus élevé par la prise des inhibiteurs de la 5 alpha réductase (finasteride, dutastéride…) limite sa prescription dans cette indication.

Cancer de la prostate de risque intermédiaire: escalader les doses de radiothérapie a-t-il un sens ? Quid de l'hypofractionnement ?

Si la tumeur est agressive et limitée à la prostate, l'ablation totale de la prostate est envisagée par laparotomie, laparoscopie (de moins en moins pratiquée car geste technique plus complexe) ou chirurgie robotique.

Si le patient ne souhaite pas se faire opérer, il peut lui être proposé une alternative curative par radiothérapie externe ou curiethérapie interstitielle exclusive. La chirurgie reste la référence face à une forme très agressive. Si le cancer est agressif et dépasse la prostate, le choix curatif se porte sur la radiothérapie associée à de l'hormonothérapie de courte durée pour les cancers à risque intermédiaire et à l'hormonothérapie de longue durée pour les cancers à haut risque, cette stratégie curative peut être également proposée en cas de contre-indication à la chirurgie ou même associée à celle-ci en cas de traitement multimodal.

L'escalade de doses de radiothérapie a un sens. La radiothérapie externe doit utiliser aujourd'hui une technique conformationnelle en modulation d'intensité ou *Intensity Modulated Radiation Therapy* (IMRT) ou la VMAT (arcthérapie avec modulation d'intensité dynamique). La

2ÈME ÉDITION DU
SALON
LETZ BE HEALTHY
SALON PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ
SAMEDI 23 MARS 2019 de 14h à 19h30

«Nous devons informer nos patients sur les tenants et les aboutissants de chaque test, chaque examen, chaque traitement prescrit. La médecine basée sur les dogmes est définitivement révolue.»

DR WILMART

RT guidée par l'image ou IGRT (mise en place de fiducielles au préalable) est nécessaire en cas d'augmentation de dose au-dessus de 74 Gy. Les nouvelles technologies permettent de réduire la toxicité tardive par rapport à la RT conventionnelle à dose équivalente et d'augmenter la dose délivrée à la tumeur sans augmenter significativement le risque de toxicité.

Deux techniques sont utilisées: l'escalade de dose et l'hypofractionnement. L'augmentation de dose (74 à 80 Gy) peut être réalisée par photons, protons ou curiethérapie (en boost par HDR après radiothérapie classique pour les risques intermédiaires et hauts risques) a été comparée à une dose conventionnelle (65-70 Gy) délivrée selon un fractionnement conventionnel (1,8-2 Gy/fraction) dans le cadre d'une irradiation exclusive. Une amélioration significative du contrôle biochimique et de la survie sans récidive clinique est rapportée ainsi que pour la survie spécifique, mais sans amélioration de la survie globale (niveau de preuve 2). L'intérêt de l'augmentation de la dose n'est pas démontré en cas d'association à une hormonothérapie courte ou longue, certains arguments indirects plaidant cependant pour associer à la fois HT et RT hautes doses (car l'effet de l'augmentation de dose et l'effet de l'hormonothérapie sont indépendants). L'hypofractionnement consiste à délivrer des doses par fraction plus élevées que 2 Gy, et permet de diminuer le nombre de séances. Cette modalité de répartition de la dose pourrait avoir un avantage biologique, car les caractéristiques radiobiologiques du cancer de la prostate (ratio alpha/beta faible) seraient en faveur de l'utilisation de fortes doses par fraction. On distingue l'hypofractionnement modéré (entre 2,5 et 6 Gy/fraction) et l'hypofractionnement extrême délivré par stéréotaxie (radiothérapie robotisée) (dose/fraction ≥ 6 Gy dont les résultats des essais cliniques prospectifs sont attendus).

A la lumière de plusieurs essais randomisés multicentriques, l'hypofractionnement modéré peut être considéré comme un traitement standard de certains cancers de la prostate localisés avec tous les avantages en terme de qualité de vie et en réduisant la durée du traitement.

Cet hypofractionnement modéré est actuellement retenu pour les sujets âgés.

L'hypofractionnement est une option thérapeutique avec un risque de toxicité légèrement accrue et nécessitant donc une technique rigoureuse associant la modulation d'intensité avec un contrôle quotidien du positionnement de la prostate (RT guidée par l'image).

Comment limiter au mieux les effets secondaires de l'hormonothérapie ?

Pour les cancers de prostate à risque intermédiaire ou à risque élevé, l'hormonothérapie s'avère efficace, mais la survenue d'effets secondaires tels que des troubles sexuels, un état dépressif, une ostéopénie avec un risque fracturaire très important, une fonte musculaire, une sarcopénie, une apathie ou encore des troubles de mémori-

SALON GRAND PUBLIC
DIMANCHE 24 MARS 2019 de 14h à 18h30
CASINO 2000 - MONDORF-LES-BAINS

sation doit conduire à une prise en charge multidisciplinaire adaptée.

Dr Wilmart: *«Les effets secondaires de l'hormonothérapie restent cliniquement sous-évalués. Nous devons conseiller au patient sous hormonothérapie (Zoladex, Polygar…) de maintenir au maximum des activités physiques, cognitives (lecture, sudoku…), et sociales afin d'augmenter sa survie globale.»*

La réalisation d'un bilan avant l'instauration d'une hormonothérapie est primordiale. Le mode d'investigation comprend un bilan clinique et paraclinique. Les données cliniques reposent sur un interrogatoire du patient sur ses facteurs de risques cardio-vasculaires, facteurs d'ostéoporose, facteurs de risque de chute, troubles de l'humeur (mini-GDS), troubles de la sexualité (Urolife), mais aussi sa pression artérielle, son poids, sa taille, son périmètre abdominal et son IMC. Les données paracliniques comprennent la glycémie à jeun, le bilan lipidique (tryglycérides, cholestérol total, HDL-chol, LDL-chol), le dosage de la vitamine D et une ostéodensimétrie.

«Tous les urologues devrait réaliser cette évaluation avant de prescrire une hormonothérapie. Le dosage sanguin des hormones doit également être effectué de manière systématique et régulière.», commente le Dr Wilmart.

Dr Wilmart: *«L'immense majorité des recommandations internationales proposent d'informer de façon éclairée les hommes avant de leur prescrire un dosage de leur PSA. Cette information doit porter sur les bénéfices, incertitudes et effets secondaires de la détection précoce et doit permettre une décision partagée. Il en va de même pour les différentes étapes de dépistage, de diagnostic et de traitement. Nous devons informer nos patients sur les tenants et les aboutissants de chaque test, chaque examen, chaque traitement prescrit. La médecine basée sur les dogmes est définitivement révolue.»*

Face à un cancer de la prostate métastatique résistant à la castration, quelle approche améliore le mieux la survie du patient ?

Dr Wilmart: *«Le cancer de la prostate résistant à la castration est défini par la progression de la maladie malgré un taux de testostéronémie de castration < 50 ng/dl ou 1,7 nmol/l, et peut se manifester par trois augmentations du taux sérique de PSA, l'apparition de nouvelles métastases ou encore la progression d'une lésion pré-existante selon les critères Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (RECIST).*

> *«Il faut repenser le traitement du cancer de la prostate de forme agressive comme un traitement multimodal d'emblée et ne pas attendre de modifier le traitement en étant en retard vis à vis de l'évolution de la tumeur»*
> DR WILMART

En aucun cas, il ne faudra stopper l'hormonothérapie de première ligne. On y associera comme traitement de première intention la prescription d'une hormonothérapie de 2e génération ou d'une chimiothérapie. Parmi les critères qui vont orienter les choix thérapeutiques, il faut considérer un certain nombre de facteurs comme le statut de performance et l'âge, la présence de métastases viscérales, le caractère symptomatique ou pas des métastases, le caractère très indifférencié neuro-endocrine de la tumeur, la durée de la réponse à l'HT initiale (l'hormonosensibilité), l'utilisation du docétaxel à la phase hormonosensible. Pour le traitement de deuxième ligne, il faudra tenir compte des résistances croisées entre l'abiraterone et l'enzalutamide et privilégier une chimiothérapie si la 1ère ligne de traitement était une hormonothérapie de 2e génération. On prendra en compte l'état général et l'âge du patient.
Le pronostic du patient dépendra bien évidemment du fait qu'il soit oligométastatique ou polymétastatique. On sait que la majorité des patients atteints d'un cancer de prostate métastatique vont développer une résistance à la castration, après une période de latence de 3 ou 5 ans. C'est pourquoi certains experts affirment qu'il faille instaurer ces traitements avant que le cancer de prostate métastatique ne devienne résistant. Cette approche est discutable. On évoque ici la possibilité d'augmenter la survie spécifique du patient de 3 ou 4 mois.

En tout état de cause, il faut repenser le traitement du cancer de la prostate de forme agressive comme un traitement multimodal d'emblée et ne pas attendre de modifier le traitement en étant en retard vis à vis de l'évolution de la tumeur». ■

Céline Buldgen, d'après un entretien avec le Dr Jean-François Wilmart, urologue au Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL).

FORXIGA®: Le SGLT2i le plus prescrit au monde[2]

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

forxiga®
(dapagliflozin)

GLUCOSE OUT. RESULTS IN.

DON'T WAIT. MOTIVATE

Réduction significative de l'HbA_{1c}[1*]

- 0.84 %
Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

Perte de poids soutenue[1*†]

- 2.9 kg
Perte de poids à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

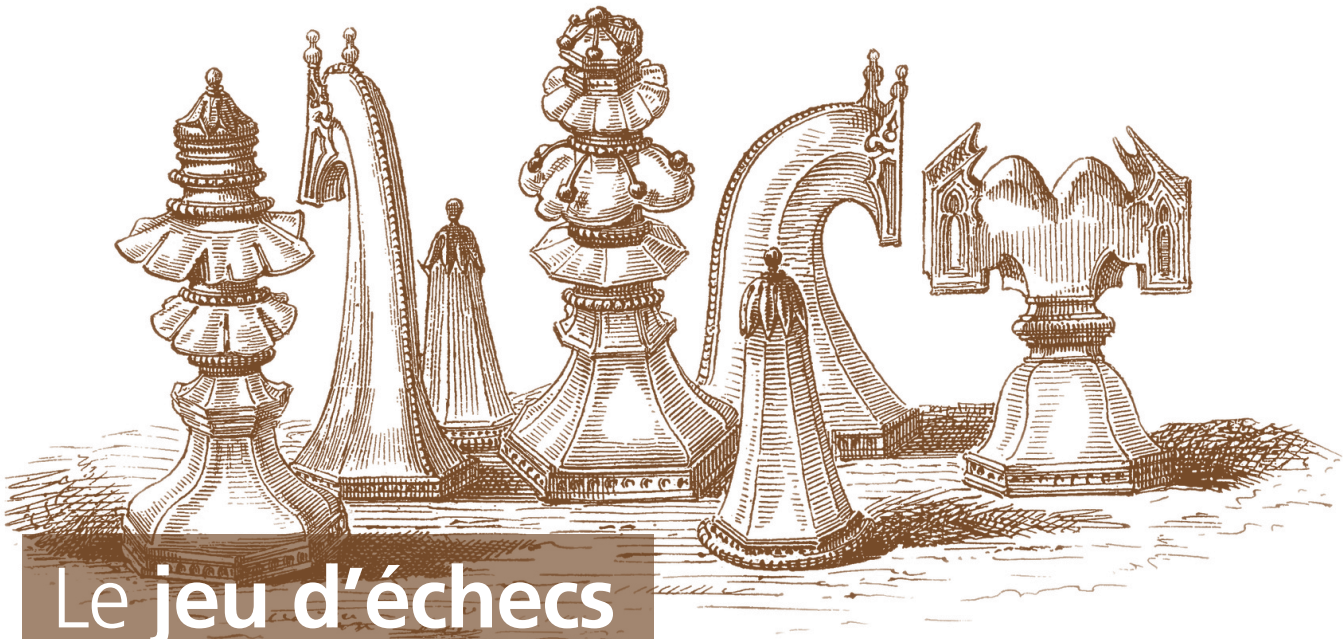
Diminution de la pression artérielle[1†]

- 5.1 mm Hg
Diminution à 24 semaines par rapport à la valeur initiale

NS ID LU-0055-RD10/2017-LB

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 5 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire* : Chaque comprimé contient 25 mg de lactose anhydre. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé contient du propylène glycol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. *Excipient à effet notoire*: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE**: Comprimé pelliculé (comprimé). Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, ronds, d'un diamètre de 0,7 cm avec « 5 » gravé sur une face et « 1427 » gravé sur l'autre face. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. **4. DONNEES CLINIQUES: 4.1. Indications thérapeutiques**: Forxiga est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus atteints de diabète de type 2 pour améliorer le contrôle glycémique, en: Monothérapie: Lorsqu'un régime alimentaire et l'exercice physique seuls ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat chez les patients pour lesquels l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. Association thérapeutique: En association avec d'autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline, lorsque ces derniers, combinés à un régime alimentaire et à l'exercice physique, ne permettent pas d'obtenir un contrôle glycémique adéquat (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les données disponibles sur les différentes associations). **4.2. Posologie et mode d'administration**: Posologie: *Monothérapie et association thérapeutique*: La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour en monothérapie et en association avec les autres médicaments hypoglycémiants incluant l'insuline. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiants, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP et 'Effets indésirables'). *Populations particulières*: Insuffisance rénale: L'efficacité de dapagliflozine dépend de la fonction rénale et l'efficacité est réduite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée et vraisemblablement absente chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère. Forxiga n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée à sévère (patients avec une clairance de la créatinine [ClCr] < 60 ml/min ou avec un taux de filtration glomérulaire estimé [TFGe] < 60 ml/min/1,73 m², voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP, 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Aucun ajustement de la posologie n'est indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère. *Insuffisance hépatique*: Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). *Sujets âgés (≥ 65 ans)*: En général, aucun ajustement de la posologie n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volémique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). En raison d'une expérience thérapeutique limitée chez les patients âgés de 75 ans et plus, l'initiation d'un traitement par la dapagliflozine n'est pas recommandée. *Population pédiatrique*: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. **4.3. Contre-indications**: Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **4.4. Effets indésirables**: Résumé du profil de sécurité: Dans le cadre d'une analyse poolée préspécifiée de 13 études contrôlées versus placebo, 2 360 patients ont été traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 par placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté était l'hypoglycémie, qui dépendait du traitement initial utilisé dans chaque étude. La fréquence des épisodes hypoglycémiques mineurs était similaire entre les groupes de traitement, incluant le placebo, avec des exceptions pour les études en association avec les sulfamides hypoglycémiants (SU) et en association avec l'insuline. Un taux plus important d'hypoglycémie a été observé dans les associations thérapeutiques avec les sulfamides et l'association à l'insuline (voir *Hypoglycémie* ci-dessous). Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les essais cliniques contrôlés versus placebo. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci dessous sont classés par fréquence et par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo[a] et de l'expérience post-commercialisation. Classe de systèmes d'organes: Très fréquent - Fréquent* - Peu fréquent** - Rare**. **Classe de systèmes d'organes**: *Infections et infestations*: **Fréquent***: Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*[a,b,c]; Infection des voies urinaires*[a,b,d]. **Peu fréquent****: Infection fongique**. **Classe de systèmes d'organes**: *Troubles du métabolisme et de la nutrition*: **Très fréquent**: Hypoglycémie (quand utilisé avec SU ou insuline)[b] - **Peu fréquent****: Déplétion volémique[b,e]; Soif**- **Rare**: Acidocétose diabétique[f]. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections du système nerveux*: **Fréquent***: Sensations vertigineuses. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections gastro intestinales*: **Peu fréquent****: Constipation**; Sécheresse buccale**. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections de la peau et du tissu sous-cutané*: **Fréquent***: Rash[i]. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections musculo squelettiques et systémiques*: Fréquent*: Douleur dorsale*. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections du rein et des voies urinaires*: **Fréquent***: Dysurie; Polyurie*[j] - **Peu fréquent****: Nycturie**; Altération de la fonction rénale**[a,b]. **Classe de systèmes d'organes**: *Affections des organes de reproduction et du sein*: **Peu fréquent****: Prurit vulvo vaginal**; Prurit génital**. **Classe de systèmes d'organes**: *Investigations*: **Fréquent***: Augmentation de l'hématocrite[g]; Diminution de la clairance rénale de la créatinine[b]; Dyslipidémie[h] - **Peu fréquent****: Elévation de la créatininémie**[a,b]; Elévation de l'urémie**; Perte de poids**. [a] Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidiabétique de secours. [b] Voir paragraphe correspondant ci dessous pour plus d'informations. [c] La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés prédéfinis : infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. [d] L'infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence rapportée: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite. [e] La déplétion volémique regroupe, par exemple, les termes recommandés prédéfinis suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. [f] La polyurie regroupe les termes préférés suivants: pollakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. [g] Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale de l'hématocrite étaient 2,30 % pour dapagliflozine 10 mg versus -0,33 % pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrite >55 % ont été rapportées chez 1,3 % des sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4 % des sujets recevant le placebo. [h] La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la dapagliflozine 10 mg versus placebo, respectivement, était : cholestérol total 2,5 % versus 0,0 %; HDL cholestérol 6,0 % versus 2,7 %; LDL cholestérol 2,9 % versus -1,0 % ; triglycérides -2,7 % versus -0,7 %. [i] Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. [j] L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les essais cliniques: rash, rash généralisé, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les essais cliniques contrôlés versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4 %) respectivement. * Rapportés chez ≥ 2 % des sujets et chez ≥ 1 % des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo.** Rapportés par l'investigateur comme possiblement relié, probablement relié ou relié au traitement de l'étude et rapportés chez ≥ 0,2 % chez des sujets et ≥ 0,1 % chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: *Hypoglycémie*: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliptine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5 %) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiants et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0 % et 7,9 %, respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1 % et 2,1 %, respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5 % et 1,0 % du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5 % du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3 % et 53,1 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0 % et 41,6 % des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduite jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8 % des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7 % des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. *Déplétion volémique*: Des effets associés à une déplétion volémique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1 % et 0,7 % des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2 % des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). *Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées*: Des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5 % et 0,6 % des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées, et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4 % et 1,2 % pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement), et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Infections des voies urinaires*: Les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7 % versus 3,5 % ; voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement entraîné l'arrêt du traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. *Augmentation de la créatinine*: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex : diminution de la clairance de la créatinine rénale, altération de la fonction rénale, augmentation de la créatininémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8 % des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGe ≥ 60 ml/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3 % des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8 % des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGe ≥ 30 et <60 ml/min/1,73m² (18,5 % dapagliflozine 10 mg vs 9,3 % placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatininémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dl par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversibles après l'arrêt du traitement. *Hormone parathyroïdienne (PTH)*: De faibles augmentations du taux de PHT dans le sang ont été observées avec des augmentations plus importantes chez les patients ayant des concentrations initiales de PTH plus élevées. L'ostéodensitométrie chez les patients ayant une fonction rénale normale ou légèrement altérée n'a pas montré de perte osseuse durant une période de traitement de deux ans. *Tumeurs malignes*: Lors des essais cliniques, la proportion globale de patients présentant des tumeurs malignes ou non spécifiées était similaire entre les patients traités par la dapagliflozine (1,50 %) et ceux traités par placebo/comparateur (1,50 %), et il n'y a pas eu de signal de carcinogénicité ou de mutagénicité dans les données animales (voir rubrique 'Données de sécurité préclinique' du RCP). En prenant en compte les cas de tumeurs survenant dans différents systèmes d'organes, le risque relatif associé à la dapagliflozine était supérieure à 1 pour certaines tumeurs (vessie, prostate, sein) et en dessous de 1 pour d'autres (par exemple sang et système lymphatique, ovaires, voies rénales), n'engendrant pas d'augmentation globale du risque de survenue de tumeur associé à la dapagliflozine. Le risque accru/diminué n'était statistiquement significatif dans aucun système d'organes. Compte tenu de l'absence de cas de tumeur dans les études non cliniques ainsi que le délai court entre la première exposition au médicament et le diagnostic des tumeurs, une relation causale est considérée comme peu probable. Puisque le déséquilibre numérique des tumeurs du sein, de la vessie et de la prostate doit être considéré avec attention, il sera plus amplement investigué dans les études post-commercialisation. Population spécifique: *Patients âgés (≥ 65 ans)*: Chez les patients de ≥ 65 ans, des effets indésirables liés à une atteinte ou insuffisance rénale ont été rapportés chez 7,7 % des patients traités par dapagliflozine et 3,8 % des patients traités par placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). L'effet indésirable lié à la fonction rénale le plus fréquemment rapporté était l'élévation de la créatininémie. La majorité de ces effets ont été transitoires et réversibles. Chez les patients de ≥ 65 ans, les effets indésirables liés à la déplétion volémique les plus fréquemment rapportés comme l'hypotension, ont été observés chez 1,7 % et 0,8 % des patients traités par dapagliflozine et par placebo respectivement (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables 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 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 MARCHE**: AstraZeneca AB, SE 151 85 Södertälje, Suède. **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: Forxiga 5 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/001 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/002 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/003 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/004 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/005 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés. Forxiga 10 mg, comprimés pelliculés: EU/1/12/795/006 14 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/007 28 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/008 98 comprimés pelliculés; EU/1/12/795/009 30 x 1 (unidose) comprimés pelliculés; EU/1/12/795/010 90 x 1 (unidose) comprimés pelliculés. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE**: Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: 10/2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. **Références : 1**. Bailey CJ et al. Lancet. 2010;375(9733):2223-2233. **2.** IMS health data May 2017 †Forxiga® n'est pas indiqué pour la prise en charge de l'obésité ni de l'hypertension. Le changement de poids était un critère d'évaluation secondaire dans les essais cliniques.‡Data are mean change from baseline; P<0.0001 vs placebo.§ CNS Lu- Liste positive

AstraZeneca
Diabetes



Le **jeu d'échecs** et les médecins

Un échiquier daté de 1844 est conservé dans la Collection d'argenterie de notre famille grand-ducale, un des plus beaux échiquiers connus. Il a servi probablement à Guillaume II (1792-1849), roi grand-duc de Luxembourg de 1840 à 1849 et à son fils Guillaume III (1817-1890) roi grand-duc de Luxembourg de 1849 à 1890. Le jeu d'échecs se joue au Grand-Duché depuis la fin du 19e siècle au moins, le journal «D'Wäschfra» mentionnant un «Schachclub» siégeant dans une maison du plateau du St. Esprit en 1875 (D'Wäschfra, 23 janvier 1875), un «Schachspieler» publiant un poème «Der Traum des Czaren» dans ce même journal le 3 mars 1877. Un «Escher Schach-und Billardclub» est cité par la «Luxemburger Bürgerzeitung» dans son édition du 15 janvier 1914.

Dr Henri Kugener

Connu au Proche-Orient depuis des siècles, les échecs étaient bien connus à travers toute l'Europe dès l'an 1000. Bien que l'Église ait tenté à plusieurs reprises d'interdire le jeu - en 1130 Saint Bernard interdisait de jouer aux échecs au sein de l'ordre du Temple (on jouait pour l'argent à l'époque), le jeu connut peu de temps après un grand succès précisément au sein des ordres religieux, où il prenait souvent l'aspect d'une parabole de la vie réelle. Un père dominicain originaire de Cessole près d'Asti (Piémont), Jacques de Cessoles – aurait attribué des rôles aux 16 figures du jeu, dépassant largement leur rôle initial de combattants, en les associant aux souches sociales de son temps, une métaphore fort ingénieuse, lui permettant de parler et de prêcher savamment sur les responsabilités civiles, les rôles joués par les différents protagonistes de la société de son temps. On connait peu de choses sur ce personnage. Né dans la seconde moitié du XIIIe siècle, il aurait assisté à la fondation du monastère dominicain de Savone en 1288. Devenu maître de théologie à Reims vers 1290, il résida au couvent majeur de Gênes entre 1317 et 1322; il mourut après 1322.

En fait, son livre ne considère le jeu d'échecs que comme un prétexte à moraliser l'ordre du monde. Pour le prédicateur Cessoles, le jeu d'échecs n'est que sa trame et son fil conducteur. Il se sert des figures de l'échiquier uniquement pour propager ses idées de moralité. L'idée n'était pas vraiment très originale, le jeu d'échecs comme support allégorique pour des fins moralisantes ayant été utilisé peu de temps auparavant par un anonyme confondu parfois avec le pape Innocent III (1198-1216) («*Quaedam moralitas de scaccorio*»). Un autre ecclésiastique à se servir des échecs - Jean de Galles, un frère franciscain, développa une comparaison explicite entre le monde et les échecs.

Mais Cessoles eut le plus de lecteurs, grâce à une série de traductions :

- Heinrich von Beringen (1330?), Schachgedicht (allemand).
- Konrad von Ammenhausen (1337), Schachzabelbuch (allemand).
- Jean de Vignay (1283-1340), Jeu des eschés moralisé (français).

- Jean Ferron (1347), Jeu des eschaz moralisé (français).
- Pfarrer zu dem Hechte (1355), Das Schachbuch (allemand).
- Buke of the Chess (NLS MS 16500) (1515-1525), (écossais).
- Guillaume de Saint-André, (15/16e siècle), Livre du bon Jehan, duc de Bretaigne [contient un Jeu des échecs moralisé] (français).
- Li solais dou jeus des eschas (français).
- Libro de' costumi e degli offizii de' nobili sopra il giuoco degli scacchi (italien).
- Scaecspel (néerlandais).
- Schacktavelslek (suédois).

Selon l'historien Harold James Ruthven Murray (1868-1955) le «*Liber de moribus hominum et officiis nobilium ac popularium super ludo scacchorum*» de Cessoles aurait été rédigé dans les années 1275-1300, entre 1257 et 1273 selon Amandine Mussou (*Le jeu d'échecs comme représentation, Univers clos ou reflet du monde?, 2009 Éditions Rue d'Ulm*), 1275 selon Alessandra Stazzone (*Entre modèle et rituel. Stratégies de contrôle du lien social dans la société urbaine idéale du Volgarizzamento del libro de' costumi e degli offizii de' nobili sopra il giuoco degli scacchi*), 1315 selon un auteur britannique anonyme *http://blog.pecia.fr/post/2007/09/10/Le-jeu-des-echecs-moralises.*

Le livre s'adressait à une population urbaine, les pions symbolisant les métiers et fonctions administratives qui régissaient la cité moyenâgeuse. Il ne s'agit plus de faire la guerre mais d'administrer la cité.

Il faut savoir qu'au Moyen Âge les villes prenaient un essor formidable. On parle d'urbanisation de la société : la peste avait décimé les serfs, la main d'œuvre devenait chère. D'où revendications inhabituelles de la part des souches basses et risque de déséquilibre social. Rien d'étonnant donc que des moralistes reprennent le sujet de la cohabitation pacifique au sein de la société ébranlée et insécurisée.

Le livre s'adressait à une population urbaine, les pions symbolisant les métiers et fonctions administratives qui régissaient la cité moyenâgeuse.

Identifications

Les figures en retrait – le roi, son conseiller (devenu dame au 14e siècle), les fous («coureurs» des allemands) assimilés aux juges, les chevaliers et les messagers royaux devenus plus tard les tours, toutes ces augustes figures nous intéressent moins que les 8 petits pions longtemps anonymes, dont voici les identifications opérées par Cessoles:

- a2, le ribaud, le petit vicieux, joueur de dés prodigue et vagabond, le messager - sans aucun doute le moins respecté de tous les pions,
- b2, le gardien de la cité, officier de la ville,
- c2, l'aubergiste, hôtelier et tavernier,
- d2, le médecin, l'apothicaire, le chirurgien et l'épicier,
- e2, le marchand et changeur,

Gravure sur bois coloriée de 1504, Paris, Bibliothèque nationale, Verlins 1018. Troisième d.g.à.d. de la ligne en bas: le médecin tenant un livre et une matula.

- f2, le tabellion, scribe, notaire, laneur et drapier. Muni des ciseaux ce dernier représentait tailleurs, teinturiers, barbiers, tanneurs et bourreliers. Muni d'une épée il représentait bouchers et tueurs d'animaux,
- g2, le fèvre, forgeron, maçon et charpentier,
- h2, le paysan.

Chacun des pions entretient des rapports privilégiés avec le noble situé au-dessus respectivement derrière lui. Plus le pion est proche du bord, plus il semble sortir des limites de la ville et moins il entre en contact avec le roi (*Sandrine Thonon, Les métiers sur l'échiquier*). Leurs représentations littéraire et figurée se retrouvent dans les traductions françaises de l'œuvre *de Jacques de Cessoles, dans M. Boone, E. Lecuppre-Desjardins, J.P. Sosson, Le verbe, l'image et la représentation de la société urbaine au Moyen Âge, Antwerpen-Apeldoorn, Garant, 2002, p. 210-211.*

Retenons l'absence du clergé – les éminences grises, invisibles mais présentes partout où des vies étaient en péril ou des fortunes à gagner. Absence également des ordres religieux dont ressortait notre écrivain… Le ténor du livre de Cessoles: la noblesse était tenue de respecter les bas états, et vice versa – personne ne pouvait vivre sans l'aide d'autrui, ni la noblesse ni les bas états.
Passons en revue les pions de gauche à droite:

1. Le ribaud est placé devant le légat (ou la tour) qui le surveille.

2. Le gardien de la cité parcourt les remparts et les allées avec vigilance pour défendre la cité. Messager du chevalier qui lui donne ses ordres, le garde est placé à ses côtés.

Plus le pion est proche du bord, plus il semble sortir des limites de la ville et moins il entre en contact avec le roi.

3. Les auberges sont le plus souvent le lieu des buveurs et des joueurs où éclatent des rixes. De plus, sous l'effet de l'alcool, l'aubergiste peut entendre des confidences qui peuvent intéresser le pouvoir. C'est pour ces raisons qu'il est placé devant l'alphin de gauche qui règle les affaires criminelles.

4. Le marchand et changeur détenait une place plus qu'honorifique, étant placé aux pieds du roi, symbole peut-être des alliances coûteuses et de la diplomatie internationale. La place du changeur devant le roi nous dit qu'il s'occupait des trésors royaux et répartissait les soldes durant les campagnes. La même place revient au commerçant, personnage tout à fait respectueux et important au Moyen Âge dans ses cités commerçantes en essor.

5. Le médecin détient une place centrale: il doit faire preuve d'une grande dévotion envers ses malades, en particulier le roi et la reine, il est tenu à la plus stricte confidentialité et discrétion. Est-il placé devant la Reine pour s'assurer qu'elle pourra avoir un fils garant de la succession dans la lignée royale ? La reine dépend donc du savoir-faire de son médecin, tout comme son mari qui dépend de son créancier, le changeur pour financer ses guerres et intrigues: une qualité est commune au médecin et à sa patiente – la chasteté. A l'examen des dames de la cour tout comme des femmes du peuple d'ailleurs, il était tenu au respect des mœurs.
   Une série d'attributions caractérisent la pièce:
   - les instruments servant à ouvrir plaies et abcès,
   - la matula servant au diagnostic à travers l'observation des urines du malade,
   - le livre symbolisant les études de grammaire, de logique, de rhétorique, de géométrie, de musique et d'astrologie. Seul de tous les pions, hormis le notaire, le médecin savait obligatoirement lire et maitrisait obligatoirement le latin. Cessoles insiste sur la tradition littéraire puisant dans les écrits des auteurs classiques Hippocrate, Galien, Avicenne et Rhazès.

L'épicier et l'apothicaire représentés par ce même pion médical ont une fonction commune – approvisionner la population en denrées, épices et médicaments. Aussi sont-ils membres d'un même corps de métier.

Je ne suis pas certain que tous les médecins aient apprécié le fait que Cessoles les ait mis dans un même pot, ensemble avec ces revendeurs de remèdes ! Qu'en pensaient les docteurs diplômés aux universités en particulier ? Certes ils n'étaient pas très nombreux, mais Cessoles n'aurait-il pas mieux fait de les mettre au rang des conseillers royaux ?

Les chirurgiens probablement étaient les moins offusqués, bien contents d'avoir échappé à la horde des barbiers s'affairant à raser, à saigner et à entretenir leur clientèle.

6. Le notaire est placé devant le juge (le fou) de droite; c'est lui qui rédige les actes authentiques. Dès que survient une guerre, il s'arme pour accompagner l'alphin au combat.

7. Le forgeron est placé devant les chevaliers puisqu'il prépare les mors, l'armure, les éperons ainsi que les armes de combat.

8. Dernier de la rangée des subalternes, le paysan, éleveur ou vigneron qui assure une partie de la richesse et les ressources vivrières du royaume. Il doit faire preuve de dévotion envers le pouvoir royal ou religieux. Le paysan se doit de partir au combat s'il le faut. Comme le ribaud il est posté en marge de la société, même si celle-ci ne survivrait pas une minute sans lui …

Epilogue

Tel était le monde du Moyen Âge, structuré, figé selon les vues d'un moine dominicain - une vue idéalisée, tout centrée sur le roi et son épouse, avec un médecin pris dans un carcan de contraintes sociales et toujours fidèle à son serment d'Hippocrate.

«Je ne remettrai à personne du poison, si on m'en demande, ni ne prendrai l'initiative d'une pareille suggestion; semblablement, je ne remettrai à aucune femme un pessaire abortif. Je passerai ma vie et j'exercerai mon art dans l'innocence et la pureté». ■

Littérature:
- Romain Moularat, Le travailleur manuel, un pion comme les autres? https://mastermed.hypotheses.org/69.
- Rainer A. Müller, Der Arzt im Schachspiel bei Jakob von Cessolis, Karl Thiemig Verlag ünchen, 1981.
- Mietek Bakalarz, Schachland Luxemburg 2017. https://de.chessbase.com/post/schachland-luxembourg.

Plus de patients souffrant d'hyperactivité vésicale restent sous traitement BETMIGA™ que sous antimuscariniques[1*]

Betmiga™
mirabegron

Treatment they can keep taking is treatment that can keep working

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée Chaque comprimé contient 25 mg de mirabegron. Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée Chaque comprimé contient 50 mg de mirabegron. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé à libération prolongée. Betmiga 25 mg comprimés Comprimé ovale de couleur marron gravé avec le logo de la société et la mention « 325 » sur la même face. Betmiga 50 mg comprimés Comprimé ovale de couleur jaune gravé avec le logo de la société et la mention « 355 » sur la même face. **4. DONNES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques** Traitement symptomatique de l'impériosité urinaire et de la pollakiurie et/ou de l'incontinence urinaire par impériosité pouvant survenir chez les patients adultes présentant un syndrome d'hyperactivité vésicale (HAV). **Posologie et mode d'administration** Posologie *Adultes (y compris les patients âgés)* La dose recommandée est de 50 mg une fois par jour *Populations particulières Insuffisance rénale et hépatique* Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2 ou chez les patients sous hémodialyse) ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) ; son utilisation n'est donc pas recommandée dans ces populations de patients (voir rubriques 4.4 et 5.2). Le tableau suivant fournit la dose journalière recommandée chez les patients insuffisants rénaux ou hépatiques en l'absence ou en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubriques 4.4, 4.5 et 5.2). **Tableau 1 : Recommandations de dosage quotidien pour les sujets atteints d'insuffisance rénale ou hépatique en l'absence et en présence d'inhibiteurs puissants du CYP3A**

		Inhibiteurs puissants du CYP3A [3]	
		Sans inhibiteur	Avec inhibiteur
Insuffisance rénale [1]	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	50 mg	25 mg
	Sévère	25 mg	Non recommandé
Insuffisance hépatique [2]	Légère	50 mg	25 mg
	Modérée	25 mg	Non recommandé

1. Légère : DFG de 60 à 89 mL/min/1,73 m^2 ; Modérée : DFG de 30 à 59 mL/min/1,73 m^2 ; Sévère : DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2. 2. Légère : classe A de Child-Pugh ; Modérée : classe B de Child-Pugh. 3. Inhibiteurs puissants du CYP3A : voir rubrique 4.5 *Sexe* Aucune adaptation de la posologie n'est nécessaire en fonction du sexe. *Population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité du mirabegron chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration Le comprimé doit être pris avec une boisson ; les comprimés doivent être avalés entiers et ne pas être croqués, fractionnés ou écrasés. Il peut être pris pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Une hypertension artérielle sévère non contrôlée définie par une pression artérielle systolique ≥ 180 mm Hg et/ou une pression artérielle diastolique ≥ 110 mm Hg. **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi** Insuffisance rénale Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (DFG < 15 mL/min/1,73 m^2 ou chez les patients sous hémodialyse) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. Les données sont limitées chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2) ; une réduction de la posologie à 25 mg est recommandée dans cette population sur la base d'une étude de pharmacocinétique (voir rubrique 5.2). L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (DFG de 15 à 29 mL/min/1,73 m^2) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5). Insuffisance hépatique Betmiga n'a pas été étudié chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh) et son utilisation n'est donc pas recommandée dans cette population. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) recevant concomitamment des inhibiteurs puissants du CYP3A (voir rubrique 4.5). Hypertension artérielle Le mirabegron peut augmenter la pression artérielle. Il convient de mesurer la pression artérielle à l'instauration et régulièrement au cours du traitement par mirabegron, en particulier chez les patients atteints d'hypertension artérielle. Les données sont limitées chez les patients atteints d'hypertension artérielle de stade 2 (pression artérielle systolique ≥ 160 mm Hg et/ou pression artérielle diastolique ≥ 100 mm Hg). Patients présentant un allongement de l'intervalle QT congénital ou acquis Betmiga, à des doses thérapeutiques, n'a pas démontré d'allongement significatif du QT dans les essais cliniques (voir rubrique 5.1). Cependant, comme les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou les patients traités par des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, n'étaient pas inclus dans ces études cliniques, les effets du mirabegron chez ces patients ne sont pas connus. La prudence est recommandée lorsque mirabegron est administré chez ces patients. Patients présentant une obstruction sous vésicale et patients prenant des médicaments antimuscariniques pour une HAV Une rétention urinaire, chez des patients ayant une obstruction sous vésicale et chez des patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV, a été observée après commercialisation chez des patients prenant du mirabegron. Une étude clinique contrôlée de tolérance chez des patients ayant une obstruction sous vésicale n'a pas démontré une rétention urinaire augmentée chez les patients traités par Betmiga ; cependant, Betmiga doit être administré avec précaution chez les patients ayant une obstruction sous vésicale significative. Betmiga doit également être administré avec précaution chez les patients prenant des médicaments antimuscariniques pour le traitement d'une HAV. **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance La tolérance de Betmiga a été évaluée chez 8 433 patients souffrant d'une hyperactivité vésicale (HAV) , dont 5 648 patients ayant reçu au moins une dose de mirabegron dans le programme clinique de phases II/III et 622 patients ayant reçu Betmiga pendant au moins un an (365 jours). Dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo d'une durée de 12 semaines, 88 % des patients ont terminé le traitement par ce médicament et 4 % des patients l'ont arrêté en raison d'événements indésirables. La sévérité de la plupart des effets indésirables est légère à modérée. Les effets indésirables les plus fréquents rapportés chez les patients traités par Betmiga 50 mg au cours des trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines sont une tachycardie et des infections urinaires. La fréquence des tachycardies a été de 1,2 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. La tachycardie a entraîné l'arrêt du traitement chez 0,1 % des patients traités par Betmiga 50 mg. La fréquence d'infections urinaires a été de 2,9 % chez les patients recevant Betmiga 50 mg. Les infections urinaires n'ont entraîné l'arrêt du traitement chez aucun patient traité par Betmiga 50 mg. Les effets indésirables graves incluaient une fibrillation auriculaire (0,2%). Le type et la sévérité des effets indésirables observés pendant l'étude contrôlée *versus* comparateur actif (antimuscarinique) d'une durée d'un an (étude à long terme) ont été similaires à ceux observés dans les trois études de phase III en double aveugle *versus* placebo de 12 semaines. Liste tabulée des effets indésirables Le tableau ci-dessous présente les effets indésirables observés avec mirabegron dans les trois études de phase III en double aveugle contrôlées *versus* placebo de 12 semaines. La fréquence des effets indésirables est définie comme suit : très fréquent (≥ 1/10) ; fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ; rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000) et indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles).

Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Indéterminée (ne peut être déterminée sur la base des données disponibles)
Infections et infestations	Infection urinaire	Infection vaginale Cystite			
Affections psychiatriques					Insomnie*
Affections du système nerveux	Céphalée* Sensation vertigineuse*				
Affections oculaires			Œdème palpébral		
Affections cardiaques	Tachycardie	Palpitations Fibrillation auriculaire			
Affections vasculaires				Crise hypertensive*	
Affections gastro-intestinales	Nausées* Constipation* Diarrhée*	Dyspepsie Gastrite	Œdème labial		
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Urticaire Eruption cutanée Eruption maculeuse Eruption papuleuse Prurit	Vascularite leucocytoclasique Purpura Angioedème*		
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Œdème articulaire			
Affections rénales et urinaires			Rétention urinaire*		
Affections des organes de reproduction et du sein		Prurit vulvo-vaginal			
Investigations		Augmentation de la pression artérielle Augmentation des GGT Augmentation des ASAT Augmentation des ALAT			

*observé après commercialisation 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 website : 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 Luxemburg website : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES 6.1 Liste des excipients** Noyau du comprimé Macrogol 8000 et 2000000 Hydroxypropylcellulose Butylhydroxytoluène Stéarate de magnésium Pelliculage du noyau Betmiga 25 mg comprimés à libération prolongée Hypromellose 2910, 6 mPa.s Macrogol 8000 Oxyde de fer jaune (E172) Oxyde de fer rouge (E172) Betmiga 50 mg comprimés à libération prolongée Hypromellose 2910, 6 mPa.s Macrogol 8000 Oxyde de fer jaune (E172) **Nature et contenu de l'emballage extérieur** Plaquettes thermoformées Alu/Alu conditionnées en boîtes contenant 10, 20, 30, 50, 60, 90, 100 ou 200 comprimés. Flacons en PEHD avec bouchon de sécurité enfants en polypropylène (PP) et gel de silice déshydratant contenant 90 comprimés. Chaque étui contient un flacon. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Astellas Pharma Europe B.V. Sylviusweg 62 2333 BE Leiden Pays-Bas **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** EU/1/12/809/001 – 018 **9. MODE DE DELIVRANCE** Sur prescription médicale **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 18 septembre 2017. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.

1. Chapple CR et al. *Eur Urol* 2017;72:389-99.
* UK Clinical Practice Research Datalink GOLD database.

BE/BET/18/0021a - Last Update Nov 2018

astellas

Dr Daniela Modert-Pascu, flamboyante et passionnée

Daniela Modert-Pascu est née en Roumanie. Elle a fait ses études de médecine en Roumanie et des spécialisations post-universitaires à Paris. La vie l'a menée au Luxembourg il y a huit ans. Cette femme restera une belle rencontre, elle est très solaire et a une joie de vivre communicative. Il suffit de quelques instants passés avec elle pour ressentir la chaleur humaine et la bonté qu'elle dégage. Sa spontanéité, son intelligence et son sourire font du bien autour d'elle.

Sandrine Stauner-Facques

Le Docteur Modert-Pascu a un parcours remarquable car il sort des sentiers battus. Elle est très investie, pratique une médecine holistique car elle a plusieurs cordes à son arc avec la médecine physique, réadaptation, les pathologies ostéo-muscolo-articulaires, la thérapie de la douleur, la mésothérapie, le traitement des maladies auto-immunes et la médecine anti-âge.

Mais nous allons plutôt dévoiler des facettes personnelles plutôt que professionnelles de Daniela car on a tendance à ne voir que le côté «pro» de nos praticiens qui ont également une vie faite de passion qui les attend et qui s'ouvre à eux après leurs journées de travail. C'est avec une volonté de fer qu'elle mène sa vie professionnelle rythmée de diverses passions personnelles qui lui permettent de trouver le juste équilibre dans sa tête et dans son corps. Il est nécessaire de souligner le fait que tout ce qu'elle fait,

Daniela est une passionnée de golf qu'elle pratique depuis 2014 avec son époux Guy.

elle le fait à fond afin d'alimenter le feu qui brûle et scintille en elle !

Le portrait d'une idéaliste altruiste

Parce que la vie est trop courte pour s'ennuyer, en plus de sa passion pour la médecine, Daniela au quotidien est une femme joyeuse, qui aime la vie et qui profite de chaque instant qui lui est donné. On la décrit comme motivée, déterminée, tenace, très humaine, pleine d'empathie. C'est une femme qui va jusqu'au bout des choses qu'elle entreprend.
Elle se donne les moyens d'obtenir ce qu'elle veut, elle fait toujours preuve de persévérance et avoue être parfois excessive… Mais c'est souvent le sort des gens passionnés ! C'est une femme joyeuse, sincère, spontanée avec l'esprit toujours très ouvert. Elle a une grande soif d'apprendre au niveau professionnel mais également personnel car elle apprend le luxembourgeois et manie extrêmement bien la langue de Molière.

Acte I: le golf

Daniela est une passionnée de golf qu'elle pratique depuis 2014 avec son époux Guy. Elle a commencé un peu en dilettante au début puis, le couple a réussi à obtenir la «*Green Card*» l'an passé, précieux sésame qui permet aux joueurs l'accès officiel aux parcours de golf. Le couple est habitué du Domaine de Belenhaff de Junglinster mais joue également en Espagne, en vacances, dès que c'est possible en fait. Elle adore ce sport qui lui permet d'être en communion avec la nature, «*C'est vivifiant, apaisant, permet de s'oxygéner, de se promener en plein air, de profiter, de se vider la tête mais le golf est également très bon pour la concentration et permet de se dépenser !*» Elle parvient à le pratiquer deux à trois fois par semaine selon son emploi du temps et tous les jours durant les vacances: «*J'aime ce sport qui pour moi représente la liberté la plus absolue.*» Elle aime aussi parcourir les golfs en Roumanie où elle prend des cours avec Demis Papillon, grand champion australien de cette discipline, à la «*Demis Papillon Golf Academy*». Elle n'a pas encore eu l'occasion de participer à des compétitions mais le couple s'y prépare pour cette année 2019. Ce sport leur permet également de converser avec des personnes adeptes de la même passion et donc d'élargir leur cercle social.

Acte II: la danse

La danse thérapeutique

Daniela pratique la danse thérapeutique qu'elle a appris dans un studio Gabrielle Roth aux Etats-Unis ! C'est quoi me direz-vous ? Et bien, c'est une danse des cinq rythmes® (5Rythms) qui offre à ses adeptes une expérience corporelle et psychique incroyable. Chaque rythme permet l'éveil de 5 qualités fondamentales pour notre énergie. Ces cinq phases qui font aboutir à l'introspection sont les suivantes:

FLOWING
Au rythme de ce tempo plutôt sensuel, le danseur s'initie à redécouvrir sa relation avec la terre. C'est le rythme du contact avec notre moi profond.
STACCATO
C'est l'énergie de l'action, l'expression de ce que nous sommes, de l'ardeur qui sommeille en chacun de nous.
CHAOS
Ce troisième rythme permet d'atteindre le fameux lâcher-prise dont on a tant besoin. Ce chaos nous régénère et libère l'être sauvage qui est en nous. Cela est libérateur.
LYRIQUE
Ce rythme est plus léger, aérien pour unifier, le corps, l'esprit, le coeur qui ne feront plus qu'un. Théoriquement à ce stade, on ne danse plus, c'est le corps qui agit seul.
STILLNESS ou tranquillité totale
À ce moment, la danse est intériorisée, le mouvement se fait plus lent, se met au rythme des pulsations cardiaques dans le but de parvenir au lâcher-prise.
Dans cette danse, il n'existe aucune chorégraphie imposée. Chacun danse, se défoule, se fait plaisir à sa guise, au

DANIELA, UNE FEMME PASSIONNÉE

Daniela est une femme passionnée, elle aime la vie, elle aime les gens, elle aime faire le bien autour d'elle. En amour, au travail ou durant ses loisirs, elle véhicule sa passion avec une grande intensité, avec son énergie vitale et inépuisable qui la guide et la pousse à avancer, à aller toujours plus loin. Cette femme passionnée, engagée se laisse guider par son intuition et sa soif permanente de découvrir, d'apprendre, de tester. Cette appétence naturelle la caractérise: elle a ce besoin d'aller au bout des choses pour son accomplissement personnel.

fil de ses ressentis. L'objectif est simple: être en phase avec soi, c'est une ode à l'épanouissement intrinsèque.

La danse de la vie (Biodanza®)
C'est plus qu'une danse, c'est une méthode de développement personnel. Cette technique réveille la joie de vivre, elle permet une meilleure gestion du stress, le développement de sa créativité. Cette danse est très pratiquée en Amérique latine et procure selon Daniela *«Un profond bien-être. C'est une danse qui procure une guérison interne et qui mène au bonheur si nous sommes réceptifs à cela. On puise sa force dans la force du groupe.»*

La cohérence cardiaque
C'est une pratique personnelle qui permet de gérer son stress et ses émotions. Cette technique a de nombreux bienfaits sur la santé physique, mentale et émotionnelle. L'objectif est d'être en accord, en cohérence, en résonance avec son coeur.

Acte III: les voyages

Les voyages touristiques
Pour découvrir de nouveaux pays ou de nouvelles villes pour se reposer, ne rien faire et profiter, se laisser vivre.

Les voyages professionnels
Daniela participe à différents congrès et conférences internationaux aux Etats-Unis, en France, etc.

Les voyages initiatiques
Il arrive à Daniela de faire des retraites spirituelles. Daniela a déjà parcouru le Chili, le désert de Californie, l'Allemagne dans un monastère bouddhiste, la Roumanie. Elle tente de faire au moins un voyage initiatique par an d'au moins une semaine. C'est un besoin, un désir profond pour être en harmonie, se ressourcer, se recentrer. Durant ces semaines, elle parvient à bien décompresser.
Son plus beau souvenir de voyage est la Grèce, elle s'y sent bien. Elle se sent en résonance dans certaines îles grecques… peut être car elle a des racines grecques tout simplement. C'est quelque chose qui ne s'explique pas mais qu'elle ressent au plus profond d'elle-même, c'est une terre familière.

Daniela pratique la danse des cinq rythmes qui offre à ses adeptes une expérience corporelle et psychique incroyable.

Acte IV: la lecture

Daniela a une soif d'apprendre continuelle, c'est comme une seconde nature. C'est comme un fil d'Ariane qu'elle a besoin de suivre. Elle est une boulimique de lecture: entre les livres de médecine, les livres spirituels, les livres de psychologie, de développement personnel. Elle a, par exemple, adoré l'ouvrage de Bruce Lipton intitulé *La biologie des croyances*, elle apprécie également les livres de Gregg Braden et de John Welwood.

La lecture lui apporte encore une ouverture, des connaissances profondes, des révélations qui sont importantes car enrichissantes pour elle.

Acte V: la nourriture

Daniela aime se nourrir correctement et manger des choses saines, c'est-à-dire le moins de nourriture transformée possible. Elle aime beaucoup les légumes, le poisson, les fruits de mer. Elle aime manger équilibré, au maximum frais et fait maison. Elle aime également manger au restaurant, mais plutôt des plats simples et pas forcément compliqués. *«Je ne mange pas de gluten car le gluten est trop transformé génétiquement. Le blé originel n'existe malheureusement plus ! Les transformations génétiques ont changé la structure du gluten qui est de ce fait devenu plus fibreux et plus difficile à digérer.»*

Acte VI: le Luxembourg

Le Luxembourg est un pays qu'elle affectionne pour diverses raisons. Elle s'y sent en sécurité, elle aime sa tranquillité, son ambiance paisible et son multiculturalisme. *«Je trouve que le mélange des cultures est très intéressant et passionnant ici. C'est un pays bien riche et très stimulant humainement et intellectuellement. Ce pays demande une certaine flexibilité car nous devons nous adapter en permanence.»* ■

enough
is enough.

It's time to prevent migraine.

Public price (not-reimbursed) : €475,55
Reimbursement procedure ongoing

Now
EMA approved

aimovig®
erenumab

The **FIRST** and **ONLY**
fully human monoclonal antibody
SPECIFICALLY DESIGNED TO PREVENT MIGRAINE
by targeting and blocking the
CALCITONIN GENE-RELATED PEPTIDE RECEPTOR (CGRP-R)[1].

RAPID ONSET, CONSISTENT AND SUSTAINED EFFICACY
across the migraine spectrum* with a
PLACEBO-LIKE SAFETY PROFILE[1-6].

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT.** Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe. Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled syringe. Each pre-filled syringe contains 70 mg erenumab. Aimovig 70 mg solution for injection in pre-filled pen. Each pre-filled pen contains 70 mg erenumab. Erenumab is a fully human IgG2 monoclonal antibody produced using recombinant DNA technology in Chinese hamster ovary (CHO) cells. For the full list of excipients, see ful leaflet. **PHARMACEUTICAL FORM.** Solution for injection (injection). The solution is clear to opalescent, colourless to light yellow. **THERAPEUTIC INDICATIONS.** Aimovig is indicated for prophylaxis of migraine in adults who have at least 4 migraine days per month.**POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION.** Treatment should be initiated by physicians experienced in the diagnosis and treatment of migraine. Posology. Treatment is intended for patients with at least 4 migraine days per month when initiating treatment with erenumab. The recommended dose is 70 mg erenumab every 4 weeks. Some patients may benefit from a dose of 140 mg every 4 weeks (see full leaflet). Each 140 mg dose is given as two subcutaneous injections of 70 mg. Clinical studies have demonstrated that the majority of patients responding to therapy showed clinical benefit within 3 months. Consideration should be given to discontinuing treatement in patients who have shown no response after 3 months of treatment. Evaluation of the need to continue treatment is recommended regularly thereafter. *Special populations. Elderly (aged 65 years and over).*Aimovig has not been studied in elderly patients. No dose adjustment is required as the pharmacokinetics of erenumab are not affected by age. *Renal impairment / hepatic impairment.* No dose adjustment is necessary in patients with mild to moderate renal impairment or hepatic impairment. *Paediatric population.* The safety and efficacy of Aimovig in children below the age of 18 years have not yet been established. No data are available.Method of administration. Aimovig is for subcutaneous use. Aimovig is intended for patient self-administration after proper training. The injections can also be given by another individual who has been appropriately instructed. The injection can be administered into the abdomen, thigh or into the outer area of the upper arm (the arm should be used only if the injection is being given by a person other than the patient). Injection sites should be rotated and injections should not be given into areas where the skin is tender, bruised, red or hard. *Pre-filled syringe.* The entire contents of the Aimovig pre-filled syringe should be injected. Each pre-filled syringe is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining.Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet.*Pre-filled pen.* The entire contents of the Aimovig pre-filled pen should be injected. Each pre-filled pen is for single use only and designed to deliver the entire contents with no residual content remaining.Comprehensive instructions for administration are given in the instructions for use in the package leaflet. **CONTRA-INDICATIONS.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **UNDESIRABLE EFFECTS.** Summary of the safety profile. A total of over 2,500 patients (more than 2,600 patient years) have been treated with Aimovig in registration studies. Of these, more than 1,300 patients were exposed for at least 12 months.The reported adverse drug reactions for 70 mg and 140 mg were injection site reactions (5.6%/4.5%), constipation (1.3%/3.2%), muscle spasms (0.7%/2.0%) and pruritus (1.0%/1.8%). Most of the reactions were mild or moderate in severity. Less than 2% of patients in these studies discontinued due to adverse events. Tabulated list of adverse reactions Table 1 lists all adverse drug reactions that occurred in Aimovig-treated patients during the 12-week placebo-controlled periods of the studies. Within each system organ class, the ADRs are ranked by frequency, with the most frequent reactions first. Within each frequency grouping, adverse drug reactions are presented in order of decreasing seriousness. In addition, the corresponding frequency category for each adverse drug reaction is based on the following convention: very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); uncommon (≥1/1,000 to <1/100); rare (≥1/10,000 to <1/1,000); very rare (<1/10,000).**Table 1 List of adverse reactions in clinical studies : System Organ Class - Adverse reaction preferred term - Frequency category** *Gastrointestinal disorders* : Constipation : Common; *Skin and subcutaneous tissue disorders*: Pruritus[a] : Common; *Musculoskeletal and connective tissue disorders*: Muscle spasms : Common; *General disorders and administration site conditions*: Injection site reactions[b] : Common; [a]Pruritus includes preferred terms of generalised pruritus, pruritus and pruritic rash. [b]See section "Injection site reactions" below. Description of selected adverse reactions. *Injection site reactions.* In the integrated 12-week placebo-controlled phase of the studies, injection site reactions were mild and mostly transient. There were no cases of discontinuation due to injection site reactions. The most frequent injection site reactions were localised pain, erythema and pruritus. Injection site pain typically subsided within 1 hour after administration. *Cutaneous reactions.* Non-serious cases of rash, pruritus and swelling/oedema were observed, which in the majority of cases were mild and did not lead to treatment discontinuation. *Immunogenicity.* In the clinical studies, the incidence of anti-erenumab antibody development during the double-blind treatment phase was 6.3% (56/884) among subjects receiving a 70 mg dose of erenumab (3 of whom had *in vitro* neutralising activity) and 2.6% (13/504) among subjects receiving a 140 mg dose of erenumab (none of whom had *in vitro* neutralising activity). There was no impact of anti-erenumab antibody development on efficacy or safety. Reporting of suspected adverse reactions. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland.**MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S).** EU/1/18/1293/001-003. **MODE OF DELIVERY**. Medicinal product subject to medical prescription. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 26.07.2018. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu.

1. SPC Aimovig®; **2.** Goadsby et al. A Controlled Trial of Erenumab for Episodic Migraine. N Engl J Med 2017; 377:2123-2132.; **3.** Reuter U, Goadsby PJ, Lanteri-Minet M, et al. Efficacy and tolerability of erenumab in episodic migraine patients who previously failed 2-4 preventive treatments. Lancet. Oct. 2018.; **4.** Tepper S, Ashina M, Reuter U, et al. Safety and efficacy of erenumab for preventive treatment of chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 trial. Lancet Neurol. 2017;16:425-434. **5.** Silberstein S et al. Human monoclonal antibody targeting calcitonin gene-related peptide (CGRP) receptor Prevention of episodic and chronic migraine, Clarivate Analytics, Drugs of the Future, 2018 43(5): 311-322; **6.** Schwedt et al., Early onset of efficacy with erenumab in patients with episodic and chronic migraine The Journal of Headache and Pain (2018) 19:92
*The migraine spectrum: Aimovig® studies were done in adults with chronic and episodic migraine, with medication overuse, and in patients with prior prophylactic treatment failures. Patients with hemiplegic migraine were excluded from the studies.
Price and reimbursement conditions are not yet available. BE1812941360 - 27/12/2018

NOVARTIS

Cupidon a des ailes en carton

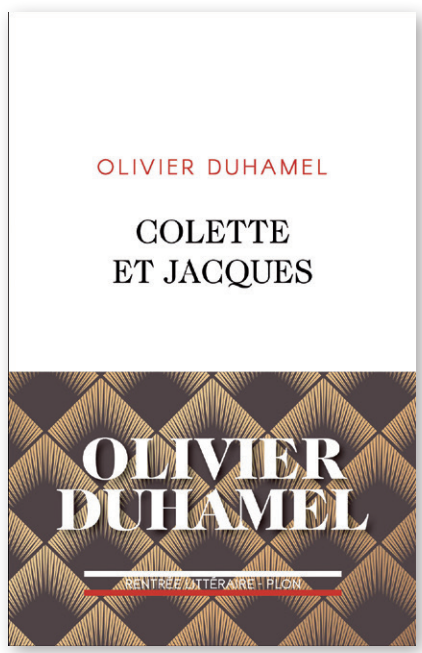
Voici le nouveau roman de Raphaëlle Giordano. Dans ses ouvrages, elle s'attache à des sujets de société en se mettant toujours au plus près de l'humain.

Sandrine Stauner-Facques

«Elle m'avait dit «J'ai à te parler.» D'habitude, ce n'est pas bon signe quand votre compagne vous annonce cela... J'étais à deux doigts de lui offrir un double de mes clefs, un geste fort de mon engagement. L'engagement: peut-être est-ce là que le bât blesse ? Meredith n'est pas prête.»
Meredith aime éperdument Antoine. Justement. Elle veut éviter à leur histoire de tomber dans les mauvais pièges de Cupidon, en se posant les bonnes questions: comment s'aimer mieux soi, aimer l'autre à la bonne distance, le comprendre, faire vivre la flamme du désir ? Meredith sent qu'avec du travail, des efforts, des attentions originales, on peut améliorer sa capacité à aimer. Alors, pour se préparer à vivre pleinement son grand amour avec Antoine, elle doit s'éloigner, prendre le risque de le perdre pour mieux le retrouver. Ils se donnent 6 mois et 1 jour. Le compte à rebours du Love Tour est lancé, rythmé par les facéties de Cupidon. Meredith trouvera- t-elle ses réponses avant qu'il ne soit trop tard ? ■

Une femme, un homme, un fil: **l'amour**

Colette et Jacques d'Olivier Duhamel est l'histoire d'un amour hors du commun, plus fort que le malheur; et aussi, de 1939 à la fin du XX^e^ siècle, le roman-vrai d'une époque qui se déchire, s'interroge et s'invente.



Olivier Duhamel, constitutionnaliste et politologue, signe ici un premier roman plein de panache, aux accents biographiques et historiques. Président de Sciences Po, il est éditorialiste à Europe 1 et à LCI.

Orphelin de père, Jacques n'a que 17 ans quand il devient résistant. Chez lui, l'engagement se confond avec la passion. Dévoué à l'action publique, il sera tour à tour le premier conseiller d'Edgar Faure dans presque tous les gouvernements de la IV^e^ République, député du Jura, puis ministre sous la V^e^. Mais dans l'ombre du personnage public se tient un homme aimé, aimant, bouleversant.

Avec lui et à part, une femme, Colette. Elle ne s'en laisse conter par personne. Passionnée de littérature, elle dirigera les éditions de La Table Ronde puis travaillera aux côtés de Claude Gallimard. Elle est libre, flamboyante. Inoubliable. ■

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> des exemplaires du livre *Cupidon a des ailes en carton*, de Raphaëlle Giordano.

> des exemplaires du livre *Colette et Jacques*, de Olivier Duhamel.

Merci aux éditions Plon.

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

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

Concert

À fond les cuivres pour Eicher

En septembre 1978, Stephan monte dans le train de nuit Berne-Paris pour se lancer à Paris. Quarante ans ans plus tard, il est finalement rattrapé par un secret du passé. Un conte de fée où il est question de séparations et de retrouvailles, une histoire de famille nombreuse, dans laquelle onze frères et leur unique soeur se demandent bien qui est ce monsieur qui les supplie de jouer encore plus vite et encore plus fort.

Après avoir partagé la scène avec une collection d'automates, Stephan Eicher reprend la route en compagnie de Trakotrekestar, une fanfare explosive et d'une virtuose du beat-boxing, Steff La Cheffe.

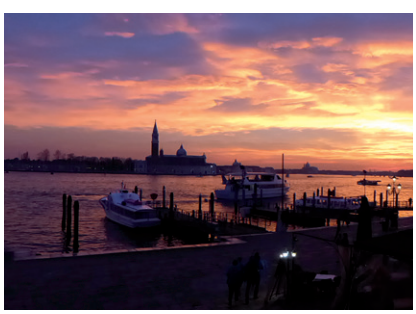
Stephan est un artiste généreux qui aime la scène et qui donne sans compter.

Le mercredi 6 février et le jeudi 4 avril 2019
Où ? DEN ATELIER Luxembourg, www.atelier.lu

Saint-Valentin

Où s'envoyer en l'air pour l'occasion ?

On ne sera pas rabat-joie d'affirmer que Venise est la destination parfaite pour la Saint-Valentin. La ville portuaire italienne a tout pour plaire et ne se nomme pas la cité des amoureux pour rien. Au départ de l'aéroport de Luxembourg, on y est en 1h30 environ. Tentant non ? Vous aurez le choix entre hôtels de luxe et hôtels de charme…
Grands restaurants et petits restaurants moins connus mais très goûteux que l'on vous conseillera. Venise est un délice des yeux et des palais… une petite parcelle de bonheur qui restera gravée dans vos mémoires à jamais. Réservez vite votre vol !



Exposition

L'Aventure de la couleur

Dès les prémices de la création du Centre Pompidou en 1977, la couleur, employée comme un code, est au cœur du projet architectural de Renzo Piano et Richard Rogers.

Ce sont ces mêmes couleurs pures qui ouvrent le bal polychrome de l'exposition *L'Aventure de la couleur*. Ce sont des oeuvres phares du Centre Pompidou, consacrées à la persistance des réflexions sur la couleur dans l'histoire

©Centre Pompidou

de l'art moderne et contemporain, d'Henri Matisse à François Morellet, environ 38 artistes s'exposent et se dévoilent.

Jusqu'au 22 juillet 2019
Où ? Centre Pompidou Metz, www.centrepompidou-metz.fr

Concert

ZAZ de retour…

ZAZ est de retour sur scène pour livrer à son public sa musique aux multiples facettes et notamment son 4e album sorti en automne dernier. Ses fans apprécient son timbre de voix unique et son énergie débordante. Un show à ne pas manquer autour de ses nouveaux titres et de ses tubes incontournables qui ont fait le tour du monde.

Le samedi 16 mars 2019
Où ? ROCKHAL Esch-sur-Alzette
www.rockhal.lu

Pour vos patients

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

HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN
www.hopitauxschuman.lu

Exposition de Frank Jons

6 janvier au 17 février 2019
Espace Artime, Hôpital Kirchberg, 1er étage, aile nord au-dessus de l'accueil principal

ZithaKlinik
Exposition «Sense of movement» de Sabine Rixen

6 janvier au 17 février 2019
Espace Artime, accueil de la ZithaKlinik

CHL
Centre Hospitalier de Luxembourg
www.chl.lu

Ateliers de psycho-oncologie pour les patients et les familles

De 13h30 à 15h30, salle de conférence au 1er étage du site CHL Maternité

Lundi 28 janvier
Après le cancer du sein: la reconstruction de soi.

Vendredi 22 février
L'intérêt de l'hypnose et de EMDR dans la prise en charge du cancer.

Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

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

Mardi 12 février
Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans

Mardi 19 mars
Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans

zitha
ZithaAktiv – Centre de la Mémoire et de la Mobilité
www.zithaaktiv.lu

Fitness fir Kapp a Kierper
Programme d'entraînement individualisé

- Entraînement de la mobilité et de la mémoire (MobilFit* ou NeuroFit*)
- Suivi psychologique individuel
- Soutien de l'indépendance (Appui)
- Bilan neuropsychologique avec rapport détaillé (mémoire, concentration, attention)
- Kinésithérapie
- Ergothérapie
- Abonnement fitness - entraînement individuel encadré sur machines

Tél.: +352 40 144 22 33
13 rue Michel Rodange
L-2430 Luxembourg-ville
zithaaktiv@zitha.lu

INITIATIV LIEWENSUFANK
DEBUT DE LA VIE - BEGINNING OF LIFE

Kurse in der Schwangerschaft:

NEU: Dancing For Birth™
Itzig: Beginn jeweils im Februar

Geburtsvorbereitung
Itzig: Beginn jeweils im Februar

Hypnobirthing®
In Luxemburgisch/Deutsch, in Itzig: ab Dezember. En français: consultations sur demande. In English: on request

Stillvorbereitung
Itzig: am 07.02. Donnerstagabend

Fit for 2
Fortlaufender Kurs in Itzig: im Dezember jeweils mittwochabends

Kurse für Eltern:

Crash cours - 1. Hilfe am Kind
Itzig: am 09.02

Body and Mind
Itzig: jeweils 1x/Monat, dienstagabends

Kurse mit Babys und Kleinkindern:

Babymassage *(1-6 Monate)*
Itzig: ab Januar jeweils mittwochnachmittags

Babyschwimmen *(3-12 Monate)*
In Niederanven, Betzdorf und Schifflingen jeweils ab Januar

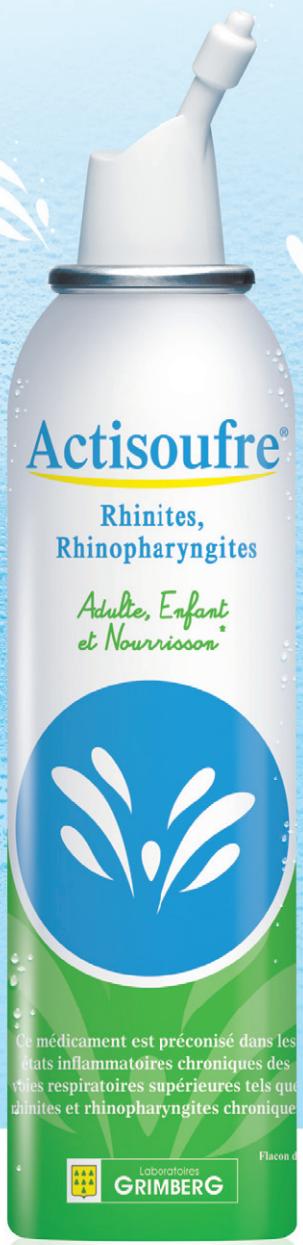
Singen, Spielen, Gestalten
Betzdorf: ab Januar jeweils montagvormittags

Rhinites • Rhinopharyngites chroniques

et Etats inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures

Actisoufre®

Lave & Traite*



POUR TOUTE LA FAMILLE

- **dégage le nez**
- **évacue les sécrétions nasales**
- **favorise le retour à une muqueuse normale**

EMBOUT NASAL + EMBOUT BUCCAL

***Nez et Gorge**

MÉDICAMENT contenant du monosulfure de sodium et de l'extrait de levure Saccharomyces cerevisiae. Etats inflammatoires chroniques des voies respiratoires supérieures tels que rhinites et rhinopharyngites chroniques. Pour une information complète sur ce médicament, veuillez consulter la base de données publique des médicaments (www.base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr).

Laboratoires GRIMBERG

18/01/67928230/PM/004

JANVIER 2019

Mercredi 30/01 de 13h à 14h

Séminaires du mercredi à la Kannerklinik

Lieu: Bibliothèque de la Kannerklinik
Thème(s): Screening pour la maltraitance aux urgences pédiatriques/Fonctionnement de la protection de la jeunesse, procédures
Orateur(s): Dr I. Perez
Info: www.kannerclinik.chl.lu

FÉVRIER 2019

Lundi 4/02 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thème: Qu'est-ce que la neuropathie diabétique et comment la dépister ?
Orateur(s): Dr A. Bran et I. Santos
Info: www.hopitauxschuman.lu

Symposium Guidelines Cardiologiques 2019 7ème édition

Samedi 09/02 à 8h30

Lieu: Cercle Cité
Inscriptions: secretariat@slcardio.lu - Tél.: 621 19 16 92 pour le 4 février au plus tard.

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG

Lundi 11/02 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Troubles de la personnalité et maladies psychosomatiques en gastro-entérologie
Orateur: Dr S. Amoughy
Info: www.hkb.lu

Lundi 11/02 à 19h

Conférence HRS

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Minimal-invasive Glaukomchirurgie (MIGS) und Micropulse Laser: neue therapieoptionen bei glaukom ? (D)
Orateur: Dr M. Berna-Thill
Info: www.hopitauxschuman.lu

Mardi 12/02 à 19h

Conférence Ortholux

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Pathologie articulaire du coude
Orateur: Dr C. Duysens
Info: www.hopitauxschuman.lu

Mardi 19/02 et mercredi 20/02

EFGCP Annual Conference 2019 on Making clinical Research an Element of Better Healthcare: Strategies and tools for integration

Lieu: Brussels at University Foundation
Thèmes:
- Clinical trials and novel Research & Development strategies
- Patient driven initiatives for a roadmap to health
- The need for different protocol designs and concepts
- The optimal use of other available data sources

Programme: www.efgcp.eu

MARS 2019

Lundi 4/03 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thèmes: Hypo/hyperglycémies, acidocétose, resucrage
Orateur: Dr de la Hamette
Info: www.hopitauxschuman.lu

Lundi 11/03 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Les différents troubles psychiques dans les crimes et délits
Orateur: Dr J. Haupert
Info: www.hkb.lu

Salon Letz be healthy

Salon professionnels de la santé
Samedi 23/03 de 14h à 19h30

Salon grand public
Dimanche 24/03 de 14h à 18h30

Lieu: Casino 2000 - Mondorf-les-Bains
Info: info@connexims.lu

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG

AVRIL 2019

Lundi 01/04 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thème: Mieux gérer les courses et les sorties au restaurant
Orateur: Une diététicienne et les infirmières de la Clinique du Diabète
Info: www.hopitauxschuman.lu

Lundi 29/04 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: La crise suicidaire

Orateur: Dr C. Evain
Info: www.hkb.lu

MAI 2019

Lundi 06/05 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thèmes: Prévention, sport et hypoglycémies, amélioration du métabolisme
Orateur: Dr A. Braun, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmiières de la Clinique du Diabète
Info: www.hopitauxschuman.lu

European Diabetes Epidemiology Group (EDEG) 2019

Samedi 11/05 à 14h au mardi 14/05 à 9h

Lieu: Mondorf-les-Bains
Organisateur: Luxembourg Institute of Health
Info: www.lih.lu

EN PARTENARIAT AVEC:
Semper LUXEMBOURG

Lundi 13/05 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: La personnalité borderline
Orateur:Dr L. Frisch
Info: www.hkb.lu

Medi Quality
Retrouvez l'agenda Semper détaillé sur www.mediquality.lu

JUIN 2019

Lundi 03/06 de 17h à 19h

Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lieu: Salle U202, niveau -1, Hôpital Kirchberg
Thème: Que faire lors de: voyage, décalage horaire, vaccin, maladies infectieuses, examens divers, formalités administratives
Orateurs: Dr Rancier et les infirmiières de la Clinique du Diabète
Info: www.hopitauxschuman.lu

Lundi 17/06 à 17h

Conférence HRS Pôle Psychiatrie

Lieu: Auditoire de l'Hôpital du Kirchberg
Thème: Wirkungsweise der Antidepressiva (D)
Orateur: Dr O. Kronenberger
Info: www.hkb.lu

OCTOBRE 2019

Du jeudi 3/10 9h au vendredi 4/10 18h

European Conference on Injury Prevention and Safety Promotion 2019 (EU-Safety 2019)

Organisé par EuroSafe en collaboration avec le Luxembourg Institute of Health.
Lieu: LIH, rue Münster, L- 2160 Luxembourg
Info: odoo@lih.lu

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?

Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise: fmoitroux@dsb.lu

N°109 - JANVIER 2019
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
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
sstauner@dsb.lu

Photographe Semper
Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéro
Dr C. Biéva, Dr R. Dehesbaye, Dr H. Kugener, Samuel

Production et impression
Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

Semper Luxembourg est imprimé sur du papier certifié issu de la gestion responsable des forêts.

FSC MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C008551

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

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

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

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

LE MINISTRE DE LA SANTÉ S'ADRESSE À VOUS !

Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 2,5 mg :* 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée),. *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé) *Xarelto 2,5 mg :* Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, *Xarelto 10 mg :* Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg :* Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg :* Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** *Xarelto 2,5 mg :* Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques., *Xarelto 10 mg :* Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. *Xarelto 15 et 20 mg :* Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** *Posologie Xarelto 2,5 mg :* La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. *SCA :* Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. *MC/MAP :* Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10 mg : Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.* La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques: La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg : Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :* La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récidive de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récidive de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto: Xarelto 2,5 mg :* Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 10 mg :* Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières : Insuffisance rénale : Xarelto 2,5 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). *Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. - Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). *Insuffisance hépatique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). *Personnes âgées : Xarelto 2,5 mg :* Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* aucun ajustement posologique. *Poids et Sexe : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* Aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. *Patients bénéficiant d'une cardioversion : Xarelto 15 mg - 20 mg :* Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioversion **et pour tous les patients,** il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. *Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent. Xarelto 15 mg – 20 mg :* Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients ateints de fibrillation atriale non valvulaire qui requièrent une anticoagulation orale et qui bénéficient d'une ICP avec pose de stent. *Mode d'administration :* Xarelto est pour usage par voie orale. *Xarelto 2,5 mg - 10 mg :* Les comprimés peuvent être pris au cours ou en dehors des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. Le comprimé de Xarelto écrasé peut également être administré au moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg :* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, , dabigatran, etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. *Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg :* Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg – 15 mg – 20 mg : Résumé du profil de sécurité :* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. *Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe* (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives* (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP* (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : *Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou :* des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe :* des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. *Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives :* des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. *Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP :* des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100; rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* : *Affections hématologiques et du système lymphatique :* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)A , Thrombopénie (peu fréquent). *Affections du système immunitaire :* réaction allergique, dermatite allergiquen Œdème de Quincke et oedème allergique (peu fréquent), Réactions anphylactiques y compris chos anaphylactique (très rare). *Affections du système nerveux :* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires :* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques :* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires :* hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales :* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires :* Elévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, Elévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A] (peu fréquent); Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent)), Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires :* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique)[A] (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations :* Elévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A] (peu fréquent). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. *Description de certains effets indésirables :* en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. 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 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 - 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/actvites/pharmaciemedicament/index.html. **DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047 ; Xarelto 10 mg: EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, , EU/1/08/472/042-045; Xarelto 15 mg: EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048; Xarelto 20 mg: EU/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 08/2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu L.BE.MKT.10.2018.5501

Xarelto®
rivaroxaban

Protection sur mesure

pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale

AVC
RRR
-16%
1,4

Saignement fatal
RRR
-61%
2,4

Saignement intracranien
RRR
-19%
3,4

* Patients atteints de fibrillation auriculaire non valvulaire, avec un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : l'insuffisance cardiaque congestive, l'hypertension, l'âge ≥75ans, le diabète, des antécédents d'AVC ou d'AIT.

1. HR 0.84 (95% CI 0.57, 1.23)
2. HR 0.39 (95% CI 0.15, 0.99)
3. HR 0.81 (95% CI 0.41, 1.60)
4. Fox K.A.A., Piccini J.P., Wojdyla D. et al. Prevention of stroke and systemic embolism with rivaroxaban compared with warfarin in patients with non-valvular atrial fibrillation and moderate renal impairment. Eur Heart J. 2011;32(19):2387–94.

10 years
Generation Xarelto®
2008-2018

L.BE.MKT.10.2018.5501