

Semper

LUXEMBOURG

CARDIOLOGIE 2019

7^{ème} édition

Des guidelines à la pratique

INTERVIEW DU MOIS



Dr Christopher Goepel
Pédopsychiatre
Carla Ferreira
Psychologue

RECHERCHE

La PreP: un outil supplémentaire efficace dans la lutte contre le VIH

PRÉVENTION

Se faire vacciner pour protéger les autres et soi-même

HISTOIRE DE LA MÉDECINE

Sangsue et sage-femme

Now
EMA approved

aimovig
erenumab

NOVARTIS

BE 1812941360 - 27/12/2018

▼ 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.

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 pre-filled pen (FlexTouch): The pre-filled pen (FlexTouch) is designed to be used with NovoFine® Plus, NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. FlexTouch is colour-coded 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, lipatrophy 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®

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



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

comparator). These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment]. Uncommon: hypersensitivity, lipodystrophy [including lipohypertrophy, lipatrophy 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.

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

425 millions de diabétiques... ...et vous, et vous, et vous



Qu'est-ce qui unit Tom Hanks, Ernest Hemingway, Luciano Pavarotti et Mikhaïl Gorbatchev? Tous artistes à leur manière certes, mais là n'est pas notre propos. On le sait peu, mais ces quatre grands partageaient - puisqu'ils ne sont plus tous là - le fait d'être atteints de diabète. Comme 425 millions de personnes dans le monde, selon la Fédération internationale du diabète, qui prédit une croissance à 629 millions en 2045, soit plus de mille fois la population du Luxembourg ou la moitié de la population du continent africain.

Deux manifestations prochaines seront d'ailleurs consacrées au diabète dans les prochaines semaines. D'abord, la matinée *Sweet Heart* organisée ce samedi 27 avril par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie au Château de Bourglinster, qui fera le point sur les nouveaux antidiabétiques oraux, avec les regards respectifs du diabétologue, du cardiologue et du généraliste.

Ensuite, deux semaines plus tard, la conférence nationale sur la prise en charge du diabète, organisée le samedi 11 mai par le *Luxembourg Institute of Health* au Domaine Thermal de Mondorf.

Organisée en «ouverture» du congrès international EDEG, qui se tient pour la première fois au Grand-Duché de Luxembourg, cette matinée de mise à jour s'adressera à tous les professionnels de la santé impliqués dans le traitement du diabète.

Véritablement multidisciplinaire - voir programme joint à ce numéro de *Semper Luxembourg*, cette matinée du 11 mai relève le défi de rassembler épidémiologistes, cliniciens et patients. On y parlera traitements médicamenteux, bien sûr, mais pas seulement, car l'organisation des soins, l'approche multidisciplinaire chez les jeunes, l'éducation thérapeutique, la chirurgie métabolique, feront aussi partie des thématiques débattues.

Semper Luxembourg se réjouit de vous y voir nombreux.

Dr Eric Mertens



**Letz be healthy à disposition de vos patients,
dans votre salle d'attente?**

Avec réassortiment gratuit de chaque nouvelle édition?
Un service offert gratuitement au corps médical,
sur simple mail à: info@connexims.lu

TRESIBA®

insulin degludec [rDNA origin] injection



7.0%

7.4%

L'INSULINE BASALE EFFICACE PLUS DE 42 HEURES¹

DIMINUTION CONTRÔLÉE DU TAUX D'HbA_{1c}

Tresiba® 1 fois par jour :

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



* Insuline glargine U100



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

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

1. Tresiba® (summary of product characteristics). 2. Rodbard HW et al. Comparison of insulin degludec with insulin glargine in insulin-naïve subjects with Type 2 diabetes: a 2-year randomized, treat-to-target trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1298-1304. 3. Bode BW et al. Insulin degludec improves glycaemic control with lower nocturnal hypoglycaemia risk than insulin glargine in basal-bolus treatment with mealtime insulin aspart in Type 1 diabetes (BEGIN Basal-Bolus Type 1): 2-year results of a randomized clinical trial. *Diabet Med*. 2013; 30:1293-1297. 4. Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CIVOT) to evaluate the CV safety of Tresiba® vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events. BE/17/017/0363-01 DEC 2017

Dans ce numéro

8

FLASH

Réunion Annuelle du BWGA
Conférence nationale EDEG

8

ACTU

- p. 8 Une belle réussite pour les CHL Innovation Days 2019 !
- p. 10 Quand la réalité virtuelle s'invite au CHL
- p. 12 L'approche «patient-partenaire» élaborée au Québec

17

EVENT

2^{ème} édition du salon Letz be healthy

18

PRÉVENTION

Se faire vacciner pour protéger les autres et soi-même

20

RECHERCHE

La PreP: un outil supplémentaire efficace dans la lutte contre le VIH

24

MEETING

Venclyxto® (vénétoclax) en combinaison avec le rituximab, une nouvelle option thérapeutique avec une durée de traitement fixe, pour les patients souffrant de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) en rechute ou réfractaire

29

DOSSIER GUIDELINES

Cardiologie 2019 - 7^{ème} édition
Des guidelines à la pratique

- p. 29 Nouveautés dans la prise en charge de l'HTA résistante

- p. 34 Hypertension artérielle: traiter plus tôt et atteindre des valeurs seuils plus basses

- p. 36 Du neuf dans la revascularisation myocardique

- p. 39 Quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde

- p. 42 Prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la grossesse: guidelines 2018 (ESC)

- p. 46 Guidelines relatives au diagnostic et à la prise en charge de la syncope

50

INTERVIEW DU MOIS

Dr Christopher Goepel
Carla Ferreira

Personnalité borderline chez l'adolescent: spécificités et apports de la thérapie comportementale dialectique

54

HISTOIRE

Sangsue et sage-femme

58

CONCOURS



Les femmes et le pouvoir, de Mary Beard
Le temps d'apprendre à vivre, d'Elsa Boublil.

59

SORTIES

60

POUR VOS PATIENTS

62

AGENDA

64

LE COUP DE PATTE DE SAMUEL

Printemps, mois du cœur



@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

Une belle réussite pour les CHL Innovation Days 2019 !



9-10

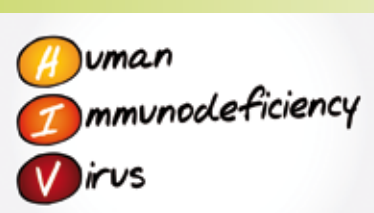
Les 16 et 17 mars ont eu lieu les CHL Innovation Days. Durant ces deux journées, près de 1200 visiteurs ont pu découvrir les principaux métiers du CHL, des services de pointe équipés avec du matériel de haut niveau, et des espaces de découverte et d'innovation.



50-52

Personnalité borderline chez l'adolescent

La thérapie comportementale dialectique, développée en 1970 par une psychologue américaine, Marsha Linehan, donne des résultats très encourageants dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble borderline. Rencontre avec le Dr Christopher Goepel, pédopsychiatre et Carla Ferreira, psychologue, tous deux spécialisés en DBT (Service National de Psychiatrie Juvenile des Hôpitaux Robert Schuman).



La PreP: un outil supplémentaire efficace dans la lutte contre le VIH

La PreP, ou Prophylaxie Pré-exposition, est une thérapie qui vise à empêcher le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) d'infecter les sujets à risque. Une étude pilote de deux ans est actuellement menée au Luxembourg afin d'évaluer l'impact de ce nouvel outil dans la lutte contre le VIH.

20-22



Sangsue et sage-femme

En souvenir d'une excursion organisée en 1964 par feu mon professeur de biologie Joseph Hoffmann (1911-2000), dit «Spoun», sur le site du Steckeltermouer – refuge d'une importante colonie de la sangsue médicinale (*Hirudo medicinalis*), permettez ces quelques lignes sur l'hirud(in)othérapie ... aux mains des sages-femmes

54-56



Concours

Semper Luxembourg vous offre des exemplaires du livre *Les femmes et le pouvoir*, de Mary Beard, et du livre *Le temps d'apprendre à vivre*, d'Elsa Boublil.



58

Un seul terminal de paiement pour votre cabinet médical

Grâce à sa gamme de terminaux multi-comptes, SIX Payment Services permet désormais à plusieurs médecins de partager le même terminal de paiement et de tenir des comptabilités séparées.

Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444 ou commercial.lux@six-payment-services.com.

worldline.com
six-payment-services.com

Réunion Annuelle du BWGA

Défis diagnostiques et thérapeutiques des maladies polyvasculaires

Save the date
4 mai 2019

Le Groupe de Travail Belge d'Angiologie a le plaisir de vous inviter à sa réunion annuelle:

• Session plénière: gestion des maladies polyvasculaires

- Dysplasie fibromusculaire: une maladie rare ?
- Les statines pour les maladies artérielles et veineuses ?
- Traitement antithrombotique des maladies polyvasculaires ?

• Ateliers interactifs:

- Traitement de la MTEF: comment et combien de temps ?
- Cancer et anticoagulants dans la FA et la MTEV
- Approche de l'ischémie cri-

tique chronique des membres inférieurs: comment prévenir l'amputation ?

ADRESSE

Van Der Valk Brussels Airport Hotel
Culliganlaan 4b
1831 Diegem - Belgique

DATE 4 mai 2019 - 09h00-13h00

FACULTY

Experts belges dans le domaine de l'artériopathie et de la maladie thromboembolique veineuse

Inscription via votre délégué médical Bayer ou par e-mail: sylviane.boeckmans@bayer.com



Une belle réussite pour les CHL Innovation Days 2019 !

Les 16 et 17 mars ont eu lieu les CHL Innovation Days. Durant ces deux journées, près de 1200 visiteurs ont pu découvrir les principaux métiers du Centre Hospitalier de Luxembourg (CHL), des services de pointe équipés avec du matériel de haut niveau, et des espaces de découverte et d'innovation.

Céline Buldgen

Monique Birkel, Directrice des Soins du CHL: «Les journées portes ouvertes sont une tradition que nous perpétons tous les deux ans. La dernière a eu lieu en 2017 à l'occasion du 50^e anniversaire de la KannerKlinik. Des membres de notre Département des Ressources Humaines se sont rendus à la Foire des Etudiants à Luxexpo les 8 et 9 novembre 2018, et ont constaté qu'une forte demande émanait des étudiants pour connaître davantage les métiers exercés à l'hôpital. De là est venue l'idée de consacrer notre journée portes ouvertes à l'innovation en mettant plus particulièrement l'accent sur la réalité virtuelle, le robot Da Vinci et la réanimation cardio-respiratoire.»

Le Centre Hospitalier de Luxembourg a mis en place des innovations au service

Prise en charge du diabète: Prévenir, traiter et guérir à tout âge

Contexte

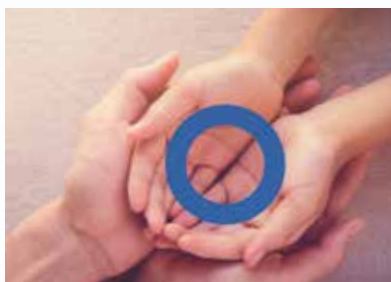
Cette journée est une mise à jour du traitement des patients diabétiques de type 1 et 2.

La conférence nationale sera organisée le samedi matin de 8h30 à 12h45, le 11 mai 2019 à MONDORF Domaine Thermal (Avenue des Bains, L-5601 Mondorf-les-Bains).

Inscription gratuite mais obligatoire: tania.zamboni@lih.lu

Pour qui?

Tous les professionnels de la santé impliqués dans le traitement du



diabète ou médecins en formation (médecins généralistes ou spécialistes, infirmières, psychologues, étudiants).

Le programme complet de cette matinée est joint à votre Semper.



MONIQUE BIRKEL
*«Des membres de notre
 Département des Ressources
 Humaines ont constaté
 qu'une forte demande
 émanait des étudiants pour
 connaître davantage les
 métiers exercés à l'hôpital.»*



des patients et de son personnel, d'une part, en outillant le personnel médical et soignant avec du matériel de pointe pour garantir une prise en charge optimale du patient, et d'autre part, en formant le personnel grâce à des méthodes pédagogiques innovantes utilisant les dernières technologies pour s'assurer des compétences.

Les CHL Innovation Days 2019 étaient donc l'occasion unique pour tous les visiteurs:

- de s'initier à la chirurgie robotique en prenant les commandes du robot Da Vinci Xi,
- de s'exercer sur des mannequins de simulation et tester le serious game du CHL pour évaluer sa capacité à prendre en charge une urgence vitale,
- de devenir chirurgien, grâce au port d'un casque virtuel,
- de découvrir les hauts-lieux de l'innovation au CHL (salle de déchochage, service des urgences, bloc opératoire avec démonstration du robot chirurgical Da Vinci Xi...), à travers deux circuits guidés.

La journée du samedi 16 mars était réservée aux étudiants, qui ont eu le privilège d'aller à la rencontre des différents professionnels et de découvrir ainsi un large panel de métiers exercés à l'hôpital.

Le dimanche, les familles ont, quant à elles, eu l'opportunité de participer à une série de mini-conférences thématiques sur les dernières innovations médico-soignantes au CHL. ■



INTERVIEW DU MOIS



Dr Christopher Goepel

PÉDOPSYCHIATRE AU SERVICE
 NATIONAL DE PSYCHIATRIE JUVÉNILE
 DES HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN

Carla Ferreira

PSYCHOLOGUE AU SERVICE
 NATIONAL DE PSYCHIATRIE JUVÉNILE
 DES HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN

*La thérapie comportementale
 dialectique, développée en 1970
 par une psychologue américaine,
 Marsha Linehan, donne des
 résultats très encourageants dans
 la prise en charge des patients
 souffrant d'un trouble borderline.*

...A LIRE EN PAGE 50

Votre partenaire en
formation continue

AstraZeneca 

Quand la **réalité virtuelle** s'invite au CHL

A l'occasion des CHL Innovation Days les 16 et 17 mars derniers, les visiteurs ont pu se plonger dans l'univers de la réalité virtuelle grâce au jeu ludique «Help Me Doc», spécialement conçu par la start-up luxembourgeoise «Virtual Rangers» pour l'évènement. Munis d'un casque d'immersion et de manettes, ils ont pu vivre pendant quelques minutes leur rêve de devenir chirurgien ! Matthieu Bracchetti, fondateur de Virtual Rangers, se prête au jeu des questions-réponses.

Céline Buldgen



Quel a été votre challenge pour les CHL Innovation Days ?

M. Bracchetti: «Amener pendant deux jours la réalité virtuelle de façon simple, ludique et interactive au grand-public. Et pari gagné ! C'est la première fois, je pense, que nous avons autant de participants lors d'une initiation à la réalité virtuelle.»

Selon vous, pourquoi votre jeu «Help Me Doc» reçoit-il un tel engouement ?

«Nous avons porté une attention particulière à certains aspects dans la conception du jeu tels que l'interactivité et l'attractivité, mais également l'ergonomie (adaptation du jeu aux mouvements du joueur) et la facilité d'usage. Après avoir reçu de brèves indications, n'importe quel enfant ou adulte doit en effet pouvoir jouer de manière autonome. Nous avons opté pour un univers «cartoon» pour donner au jeu une ambiance légère et sympathique. Et puis, le vainqueur repart avec un casque de réalité virtuelle, gracieusement offert par le CHL, les gens viennent donc tenter leur chance !»

Comment s'est passé votre collaboration avec le CHL pour la réalisation de ce projet ?

«Le CHL nous a accordé sa confiance pour la conception du projet et nous a donné les impulsions nécessaires au bon déroulement du process. Il a fallu deux semaines à notre équipe pour créer de A à Z le jeu «Help Me Doc»: imaginer l'idée, la concevoir, la modéliser en 3D, enregistrer les voix...»

La réalité virtuelle peut-elle être considérée encore aujourd'hui comme un simple gadget ?

«Non, du tout. Derrière la création du jeu «Help Me Doc», se cache trois objectifs que nous avons déterminés au préalable avec le CHL. Premièrement, nous souhaitons initier le public à la réalité virtuelle et montrer les différents domaines d'applications de la réalité virtuelle dans le secteur de la santé. Ensuite, nous tenions à ce que le jeu s'inscrive dans une démarche de vulgarisation de la médecine. Enfin, nous voulions montrer que la réalité virtuelle est capable de proposer une gestuelle extrêmement précise. Dans le jeu, il est en effet demandé au joueur d'inciser cinq plaies, de retirer l'objet oublié à l'intérieur de chaque plaie (badge...) et enfin de suturer les différentes plaies à l'aide d'une agrafeuse.»

Plusieurs projets liés à la réalité virtuelle sont-ils actuellement développés au CHL ?

«Oui, tout à fait. Notre start-up collabore activement avec le CHL depuis plusieurs mois dans une démarche d'amélioration de la prise en charge de la douleur des patients, de la prévention des risques et de la formation des collaborateurs. Nous avons tout d'abord proposé au CHL d'utiliser une «Chasse aux risques», comme outil pédagogique de formation interne. En pleine immersion virtuelle, les collaborateurs doivent identifier les risques présents dans l'environnement dans lequel ils se trouvent. Afin d'ajouter un aspect ludique, nous avons rajouté

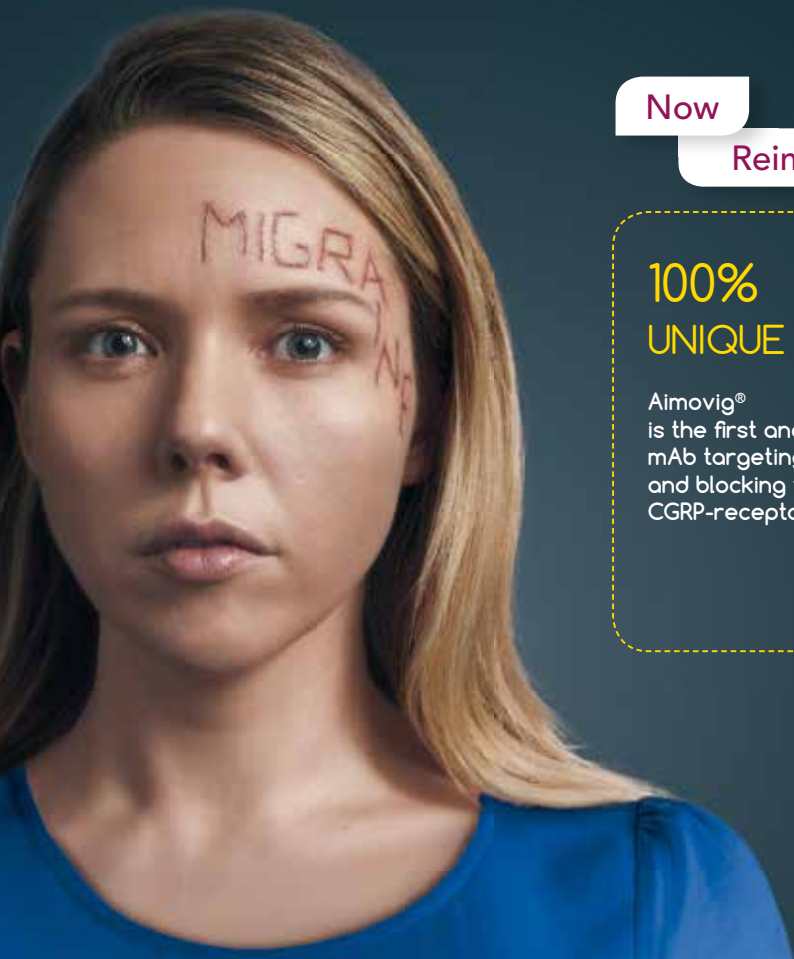
une couche de gamification aux différents process. Plusieurs modules seront disponibles très prochainement pour les collaborateurs du CHL.»

Pourquoi la réalité virtuelle est-elle de plus en plus utilisée comme outil de formation interne en entreprise ?

«L'utilisation du jeu dans la formation et l'apprentissage permet entre autres de susciter l'attention des collaborateurs, ainsi que de développer leurs capacités intellectuelles et motrices. Grâce à la réalité virtuelle, et en particulier à la gamification, les travailleurs ne sont plus spectateurs de leur formation. En quelques secondes d'immersion, ils se retrouvent au devant de la scène et deviennent acteurs de leur propre formation. Les entreprises sont de plus en plus séduites par cette nouvelle offre de réalité virtuelle, qui a le privilège de proposer une multitude de possibilités de modules. Nous recevons des demandes de la part de tous les secteurs d'activités (hospitalier, industriel, culturel...).»

Un dernier mot pour la fin ?

«Notre société Virtual Rangers ne peut que se réjouir de la réussite du jeu «Help Me Doc» et des projets de réalité virtuelle qui sont actuellement en cours de développement au Centre Hospitalier de Luxembourg. Mettez deux experts ensemble; l'un issu du monde des technologies immersives et l'autre du monde scientifique; et vous obtenez de très bons résultats dans les solutions de réalité virtuelle qui sont proposées en milieu hospitalier !» ■



Now

Reimbursed

Public price 1 x 70 mg prefilled pen : €475,55*
Reimbursed at 80% in category C*

100%
UNIQUE

Aimovig®
is the first and only
mAb targeting
and blocking the
CGRP-receptor^{1,5}

100%
HUMAN

Aimovig®
has a placebo-like
safety and
tolerability profile
with no known
drug-drug
interactions¹⁻⁵

Up to
100%
RESPONSE

- Migraine-free:
1 in 4 patients
at 15 months⁶
- Response seen as
of the first week⁷
- ≥50% RR: significance
vs placebo
demonstrated
across all studies^{2,4,6,8}

Enough is enough
Reimagine migraine



▼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 full 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. **POSOLGY 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 treatment 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 : Common; **Musculoskeletal and connective tissue disorders :** Muscle spasms : Common; **General disorders and administration site conditions :** Injection site reactions^b : Common; ^aPruritus includes preferred terms of generalised pruritus, pruritus and pruritic rash. ^bSee 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, Merion 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>.

*<https://cns-public.liffr/professionnels-sante/medicaments.html>
mAb = monoclonal antibody; CGRP = Calcitonin Gene-Related Peptide; RR = Response Rate. ^a Response: ≥ 50% reduction from baseline in weekly migraine days
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, Lanier-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. Ashina M, Dodick D, Goadsby PJ, et al. Erenumab (AMG 334) in episodic migraine: interim analysis of an ongoing open-label study. Neurology. 2017; 89:1-7; 7. 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; 8. Dodick D, et al. ARISE: A Phase 3 randomized trial of erenumab for episodic migraine, Cephalgia 0(0) 1-12, International Headache Society 2018

BE1903981790 - 19/03/2019



L'approche «patient-partenaire» élaborée au Québec



Le 14 mars dernier, pour la cinquième année consécutive, les Hôpitaux Robert Schuman (HRS) ont pris part à la Journée Mondiale du Rein, en organisant des workshops et des conférences à l'Hôpital Kirchberg autour du thème: «Clinique des Maladies du Rein: patient-partenaire et éducation thérapeutique». Invitée comme oratrice, Elisa Gélinas-Phaneuf, Chef de service en soins infirmiers spécialisés, et Développement de la pratique infirmière, venue du Québec a présenté son exposé portant sur l'intégration des patients partenaires dans le secteur de la néphrologie dans un centre hospitalier universitaire.

Céline Buldgen

Développé à partir des années 2000, le concept de patient-partenaire repose sur une logique de partage de savoirs complémentaires et de co-construction: les professionnels sont les experts de la maladie, les patients sont les experts du vivre avec la maladie. Pour relever les défis de santé actuels en matière de maladie chronique (prévalence des maladies chroniques, non-compliance au traitement...), il importe que les professionnels de la santé puissent développer des atti-

tudes favorisant le partenariat:

- Reconnaissance du savoir expérientiel du patient et de ses proches.
- Reconnaissance de leur capacité à développer une compétence de soins.
- Reconnaissance des dimensions psychologiques, sociales, culturelles, voire spirituelle, du partenariat.
- Nécessité de former le patient et ses proches pour les habilitier à devenir des acteurs à part entière du processus de soins.

- Habilitation progressive du patient et de ses proches à poser des choix de santé libres et éclairés.
- Nécessité de travailler dans le cadre d'une équipe pluridisciplinaire qui intègre le patient et ses proches, en collaboration étroite les uns avec les autres.
- Reconnaissance que le patient et ses proches sont des acteurs incontournables dans la formation de leurs pairs et des futurs professionnels de la santé.
- Participation du patient au processus de gestion afin de contribuer par l'identification et la mise en oeuvre de pistes d'amélioration pour la coordination des soins.

Source: Lebel et al (2013) et Médecins francophones du Canada (2010).

La vision patient-partenaire et ses implications

Le développement du partenariat avec le patient et sa famille et de la rela-

«On traite une maladie, on gagne, on perd. On traite une personne, on gagne peu importe la façon dont cela se termine.»

(Extrait de la bande annonce du film Docteur Patch, sorti en 1998).

tion de confiance repose sur plusieurs principes:

- Ecouter l'expression de leur expérience de santé.
- Respecter le rythme du patient et de sa famille.
- Accompagner le patient dans la prise de décision éclairée.
- Respecter les décisions du patient/famille.
- Expliquer les implications d'un refus de traitement et les alternatives possibles.
- Demander ce que le patient et sa famille comprennent/ressentent.
- Expliquer simplement au patient et à sa famille toutes les informations médicales le concernant.
- Comprendre et tenir compte des priorités, des enjeux et des limites du patient.
- Identifier les attentes et les priorités du patient/famille.
- Reconnaître l'expérientiel du patient/famille.

Sous la forme d'une anecdote, Elisa Gélinas-Phaneuf rappela la nécessité de toujours vérifier ce que le patient sait et comprend de sa pathologie: «A mes débuts comme jeune infirmière, je pris en charge un patient hospitalisé à la suite d'un infarctus du myocarde. Après avoir pris la peine de l'informer sur sa pathologie, il m'annonça qu'il était cardiologue. Je fus bien embêtée de lui avoir fait perdre son temps, ainsi que le mien, parce que je ne m'étais pas basée sur son savoir existant pour répondre à ses attentes spécifiques.»

Des bénéfices pour le patient ?

Dans le but d'identifier les bénéfices du modèle «Patient-partenaire», Elisa Gélinas-Phaneuf diffusa une vidéo montrant la communication «Le vi-

rage patient-partenaire: un dialogue pour faire équipe¹» présentée lors au Congrès de l'Ordre des infirmières et infirmiers du Québec, en 2012 au Palais des congrès de Montréal. On y voit Vincent Dumez, Directeur du Bureau facultative de l'expertise patient-partenaire (Faculté de médecine - Université de Montréal/ CHUM). «Hémophile depuis l'âge de 6 mois, Mr Dumez a été victime d'une co-infection VIH/ hépatite C par transfusion sanguine au début des années 80. À l'époque, plusieurs pays, ont été confrontés à ce scandale «du sang contaminé». Aujourd'hui, Vincent Dumez donne des conférences pour montrer l'importance d'un modèle de soins basé sur un partenariat avec les patients.», nous explique Elisa Gélinas-Phaneuf.

Exemples d'interpellation

«Si on réagit avec vous de façon plus hiérarchique, quelle est l'implication dans votre vie de patient ?»

Vincent Dumez: «Il faut comprendre que cet impact est assez terrible dans la vie des patients en général. On a toujours l'impression que patient est synonyme de passivité. La relation hiérarchique, comme on peut le voir dans le monde du travail ou dans la relation parents/enfants, entraîne une inhibition de l'action. Il y a donc forcément une posture de soumission, surtout qu'il y a une hiérarchie du savoir, donc une hiérarchie qui est extrêmement forte surtout dans un contexte dans lequel les personnes sont vulnérables.»

«Cela revient finalement à couper les ailes ?»

Vincent Dumez: «A un certain moment, les élans, les volontés de savoir, les volontés d'aller plus loin vont juste s'arrêter. Parfois, il suffit de petites phrases, de non-dits, de comportements qui vont faire que subitement on sent que l'action va être plus compliquée, l'action va être plus difficile, et on s'arrête.»

«Et quand on sent qu'il y a une relation de partenariat ?»

Vincent Dumez: «L'infirmière est et restera quand même la première collaboratrice privilégiée du patient. Donc, c'est par l'infirmière que s'amorce et se pérennise dans la grande majorité des cas la relation de collaboration. L'infirmière, c'est le pont avec les familles, c'est aussi la transmission entre le milieu de soins et la maison. Et surtout, je pense que la voie d'avenir du métier d'infirmier, c'est le leadership qu'elles ont assumé à un niveau de collaboration le plus élevé, c'est-à-dire en assumant le processus d'apprentissage, le processus d'éducation. En tout cas, en l'intégrant et en le canalisant, et en faisant en sorte que le processus de soins devienne plus intelligent qu'un simple processus de soins curatif.»

Application dans la pratique clinique

Les 4 sphères que Madame Gélinas-Phaneuf nous a présentées et où l'on retrouve les patients-partenaires dans le système académique et de santé:

- **L'enseignement:** présence dans les cours, panel, construction des activités d'apprentissage, cours pour les patients.

«A l'heure actuelle, il est urgent de favoriser une hétérogénéité et une systématisation des pratiques axées sur un modèle de partenariat avec les patients.»

VINCENT DUMEZ



Elisa Gélinas-Phaneuf, Chef de service en soins infirmiers spécialisés, et Développement de la pratique infirmière à CISSS Montérégie-Centre (Québec)

- **La gestion (assez récent):** présence comité de gestion, aller chercher leur opinion dans les trajectoire de soins, comité des usagers.
- **La recherche:** aller chercher leur opinion, participation projet-pilote, définition en partenariat des indicateurs de réussite.
- **La formation:** formation des patients à leurs pairs, définition en partenariat des cours, le patient enseigne à sa famille.

De la théorie au terrain en néphrologie

Elisa Gélinas-Phaneuf est revenue sur la procédure mise en place par son équipe pour l'élaboration du projet pour développer davantage l'implication des patients-partenaire dans une clinique de néphroprotection dans un établissement de santé au Québec.

1. Prise de connaissance des différents plans d'actions du ministère de la Santé et des Services sociaux (MSSS), de l'Accréditation Canada et de l'établissement de santé.

D'après l'Accréditation Canada, les normes de qualité HSO sont élaborées en partenariat avec des cliniciens, des responsables politiques, des patients et leurs familles.

(Source: Accréditation Canada 2019).

Par ailleurs, les orientations ministérielles pour les personnes atteintes de maladie rénale recommandent de consolider les services de protection rénale au Québec en assurant la présence d'équipes interdisciplinaires de protection rénale dans tous les centres principaux de dialyse. Une équipe devrait être composée: du patient et des proches - aidants, de néphrologue, de soins infirmiers, (infirmière praticienne/infirmière clinicienne/infirmière), de nutrition clinique, de pharmacie, de travail social et de psychologie.

(Source: Orientations ministérielles pour les personnes atteintes de maladie rénale, 2015).

Le ministère de la Santé et des Services Sociaux vient, quant à lui, de publier une norme imposant l'obtention d'un pourcentage de 25% des patients traités en dialyse péritonéale et en mode autonome (incluant la dialyse à domicile) pour 2019, et de 40% pour 2025.

Elisa Gélinas-Phaneuf s'en réjouit: «*Cette nouvelle norme permettra de diminuer les coûts de l'hémodialyse, d'augmenter les bénéfices liés à l'autonomie des patients et enfin de répondre à la volonté de la population de rester à domicile. Il faut savoir que, par le passé, certains secteurs ont emboité le pas en ayant des actions concrètes réalisées dans les domaines de l'oncologie (infirmière-pivot), de la cardiologie et de la diabétologie.*»

2. Discussion avec les équipes interdisciplinaires et les patients/familles en vue d'obtenir leur impression des équipes avant l'implémentation du projet:
 - J'aime quand le médecin et l'infirmière me connaissent et que je n'ai pas à répéter les mêmes choses?
 - J'aime quand j'ai accès facilement à un professionnel de santé lorsque j'ai des questions ou des problèmes.
 - J'aimerais faire mes prises de sang le jour-même.
 - J'aimerais voir plus souvent le même

médecin et la même infirmière.

- Je lis très peu la documentation remise, j'apprends mieux en discutant, avec les spécialistes et par les autres patients ayant la même maladie.
- Je sens que j'ai appris par essais et par erreur.
- Je fais confiance à l'infirmière pour des questions techniques, mais je fais confiance à mon néphrologue pour mon suivi.

3. Observation des équipes dans l'action, avec la réalisation d'une première trajectoire de soins de la clientèle adhérant au programme de protection rénale et de la clientèle orpheline, et d'une seconde trajectoire de soins de la clientèle au programme de dialyse péritonéale et de la greffe.

4. Rapport d'analyse des observations et présentation à l'équipe interdisciplinaire et aux patients/familles.

5. Choix des éléments à travailler ensemble.

6. Développement d'outils d'accompagnement clinique (dépliants, vidéos...) avec l'équipe et les patients.

7. Présence avec les équipes à toutes les étapes afin de les accompagner et faciliter le changement.

Les patients et leurs familles ont pu retirer des bénéfices après ce projet: ils ont une infirmière attitrée, ils font leur prise de sang la même journée, ils se sentent compétents, ils sont experts de leurs soins, ils ont confiance en leurs capacités et en celles des intervenants (nutritionnistes, infirmières, médecins, pharmaciennes). Le pouvoir est partagé entre l'équipe interdisciplinaire et le patient/famille... ■

Référence vidéo:

1. <https://www.youtube.com/watch?v=W6eOGmX1Rhk>

Bruxelles, mars 2019

Chers Docteur, Madame, Monsieur,

Par la présente, nous avons le plaisir de vous informer de la disponibilité à partir du **1er mars de notre NOUVELLE spécialité pharmaceutique: Trimbow® 87/5/9 µg aérosol doseur pressurisé en solution.** Trimbow® est remboursé à 100% par la CNS et est disponible en 1- et 3-packs.

Trimbow® est indiqué pour le traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta-2-agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action.

Traitement d'entretien: **2 x 2 inhalations par jour.**
Trimbow® aérosol doseur est délivré sur prescription médicale.

Notre équipe est à votre entière disposition pour toutes questions scientifiques au n° suivant 0032 2/788 42 00 ou par e-mail: medicalbelgium@chiesi.com.

En espérant vous avoir été utile, nous vous prions d'agréer,
Chère Madame, Cher Monsieur, nos salutations respectueuses.

Geert Van Hoof
General Manager

Sofie Geelissen
Medical Manager

Yvan Leclercq
Country Business
Lead Luxembourg



Trimbow® single pack (120 doses)

Trimbow® tri-pack (3x120 doses)

Validité et conservation :



Produit

Numéro cefip

Avant la délivrance au patient

- Conservation
- Validité

Après la délivrance au patient

- Conservation
- Validité

Trimbow® pMDI* single pack

Un mois de traitement

120422

Au réfrigérateur (2°C - 8°C)
22 mois

Max. 25°C
4 mois

Trimbow® pMDI* tri-pack

Trois mois de traitement

120426

Au réfrigérateur (2°C - 8°C)
22 mois

Max. 25°C
4 mois

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Trimbow 87 microgrammes / 5 microgrammes / 9 microgrammes solution pour inhalation en flacon pressurisé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque dose délivrée à la sortie de l'embout buccal contient 87 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 9 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 11 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Chaque dose mesurée à la sortie de la valve (avant l'embout buccal) contient 100 microgrammes de dipropionate de béclométhasone (béclométhasone dipropionate), 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté (formotérol fumarate dihydraté) et 10 microgrammes de glycopyrronium (glycopyrronium) (sous la forme de 12,5 microgrammes de bromure de glycopyrronium). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP complet. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution pour inhalation en flacon pressurisé (inhalation en flacon pressurisé). Solution incolore à jaunâtre. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement continu de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO) modérée à sévère chez les adultes non traités de façon satisfaisante par l'association d'un corticostéroïde inhalé et d'un bêta-2 agoniste de longue durée d'action ou par l'association d'un bêta 2 agoniste de longue durée d'action et d'un antagoniste muscarinique de longue durée d'action (voir rubrique 5.1 du RCP complet pour les résultats obtenus sur les symptômes de BPCO et les exacerbations). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Posologie : *Adultes :* La dose recommandée est de 2 inhalations 2 fois par jour. La dose maximale est de 2 inhalations 2 fois par jour. *Populations particulières :* *Personnes âgées :* Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (65 ans et plus). *Insuffisance rénale :* Insuffisance rénale légère à modérée : il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie. Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère ou terminale (patients dialysés), et en particulier en cas de diminution significative de la masse corporelle, l'utilisation de Trimbow ne sera envisagée que si les bénéfices attendus l'emportent sur les risques potentiels (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). *Insuffisance hépatique :* En l'absence de donnée disponible, la prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.4 et rubrique 5.2 du RCP complet). *Population pédiatrique :* Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Trimbow dans la population pédiatrique (en dessous de 18 ans) dans l'indication en traitement de la bronchopneumopathie chronique obstructive (BPCO). **Mode d'administration :** Voie inhalée. Pour une utilisation correcte de Trimbow, il est souhaitable que le patient bénéficie d'une démonstration du fonctionnement de l'inhalateur faite par le médecin ou un autre professionnel de la santé. Celui-ci devra également s'assurer régulièrement que la technique d'inhalation du patient est correcte. Il sera conseillé au patient de lire attentivement la notice et de suivre les instructions d'utilisation qu'elle contient. Il sera recommandé au patient de se rincer la bouche ou de se gargariser avec de l'eau sans l'avaler ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubriques 4.4 et 6.6 du RCP complet). L'inhalateur est muni d'un compteur indiquant le nombre de doses à inhaler restantes. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 60 ou 120 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses décompte une unité. A chaque pression sur le flacon pressurisé contenant 180 doses, une bouffée est libérée et le compteur de doses ne tourne que légèrement et le nombre de bouffées restantes est affiché par paliers de 20. La chute de l'inhalateur peut provoquer un décompte sur le compteur de doses. Pour les instructions d'utilisation, voir la rubrique 6.6 du RCP complet. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP complet. **EFFETS INDÉSIRABLES :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables signalés le plus fréquemment avec Trimbow ont été la candidose buccale (survenue chez 0,8 % des sujets exposés), qui est un risque connu avec les corticostéroïdes inhalés, les crampes musculaires (0,4 %), déjà décrite avec les bêta-2-agonistes de longue durée d'action, et la bouche sèche (0,4 %), effet connu des anticholinergiques. **Tableau récapitulatif des effets indésirables :** Le programme de développement clinique de Trimbow a été mené chez des patients atteints de BPCO modérée, sévère ou très sévère. Au total, 3 346 patients ont été traités en administrations répétées par l'association dipropionate de béclométhasone / fumarate de formotérol dihydraté / glycopyrronium 87 microgrammes/5 microgrammes/9 microgrammes à la posologie de 2 inhalations 2 fois par jour. La fréquence de survenue des effets indésirables est définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$); très rare ($< 1/10\,000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Fréquent : Pneumonie (chez les patients présentant une BPCO), pharyngite, candidose orale, infection des voies urinaires, rhinopharyngite. Peu fréquent : Grippe, mycose buccale, candidose oropharyngée, candidose œsophagienne, sinusite, rhinite, gastroentérite, candidose vulvovaginale. Rare : Mycoses des voies respiratoires basses. **Affections hématologiques et du système lymphatique :** Peu fréquent : Granulopénie. Très rare : Thrombopénie. **Affections du système immunitaire :** Peu fréquent : Dermite allergique. Rare : Réactions d'hypersensibilité, dont érythème, œdèmes des lèvres, du visage, des yeux et du pharynx. **Affections endocriniennes :** Très rare : Inhibition des fonctions surrénales. **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** Peu fréquent : Hypokaliémie, hyperglycémie. Rare : Baisse de l'appétit. **Affections psychiatriques :** Peu fréquent : Impatiences. Fréquence indéterminée : Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, syndrome dépressif, agression, troubles du comportement (principalement chez l'enfant). Rare : Insomnie. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Céphalée. Peu fréquent : Tremblement, sensation vertigineuse, dysgueusie, hypoesthésie. Rare : Hypersomnie. **Affections oculaires :** Fréquence indéterminée : Vision floue (voir également rubrique 4.4 du RCP complet). Très rare : Glaucome, cataracte. **Affections de l'oreille et du labyrinthe :** Peu fréquent : Inflammation de la trompe d'Eustache. **Affections cardiaques :** Peu fréquent : Fibrillation auriculaire, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, tachycardie, tachyarythmie, palpitations. Rare : Angor (stable et instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique, bradycardie sinusale. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Hyperhémie, bouffée vaso-motrice, hypertension artérielle. Rare : Hématome. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Fréquent : Dysphonie. Peu fréquent : Toux, toux productive, irritation de la gorge, épistaxis. Rare : Bronchospasme paradoxal, douleur oropharyngée, érythème pharyngé, inflammation du pharynx, gorge sèche. Très rare : Dyspnée. **Affections gastro-intestinales :** Peu fréquent : Diarrhée, bouche sèche, dysphagie, nausées, dyspepsie, sensation de brûlure des lèvres, caries dentaires, stomatite (aphteuse). **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : Rash, urticaire, prurit, hyperhidrose. Rare : Angioedème. **Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif :** Peu fréquent : Contractures musculaires, myalgie, extrémités douloureuses, douleur musculosquelettique du thorax. Très rare : Retard de croissance. **Affections du rein et des voies urinaires :** Rare : Dysurie, rétention urinaire, néphrite. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Peu fréquent : Fatigue. Rare : Asthénie. Très rare : Œdèmes périphériques. **Investigations :** Peu fréquent : Protéine C-réactive augmentée, numération plaquettaire augmentée, acides gras libres augmentés, insuline sanguine augmentée, acidocétose, diminution de la cortisolémie. Rare : Augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle. Très rare : Diminution de la densité osseuse. ¹ Effets indésirables signalés dans le RCP d'au moins l'un des composants du médicament mais non observés en tant qu'effets indésirables lors du développement clinique de Trimbow. Parmi les effets indésirables observés, les suivants sont imputables au : *dipropionate de béclométhasone* : pneumonie, mycose buccale, mycose des voies respiratoires basses, dysphonie, irritation de la gorge, hyperglycémie, troubles psychiatriques, diminution de la cortisolémie, vision floue. *formotérol* : hypokaliémie, hyperglycémie, tremblement des extrémités, palpitations, contractures musculaires, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, augmentation de la pression artérielle, diminution de la pression artérielle, fibrillation auriculaire, tachycardie, tachyarythmie, angor (stable ou instable), extrasystoles ventriculaires, tachycardie paroxystique. *glycopyrronium* : glaucome, fibrillation auriculaire, tachycardie, palpitations, sécheresse buccale, caries dentaires, dysurie, rétention urinaire, infection des voies urinaires. **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>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi Farmaceutici S.p.A., Via Palermo 26/A, 43122 Parma, Italie. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/17/1208/001 - EU/1/17/1208/005. **STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** 17 juillet 2017. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 23 janvier 2019.

* La cartouche contient un liquide pressurisé. Ne pas exposer à des températures supérieures à 50°C. Ne pas percer la cartouche.

2^{ÈME} ÉDITION DU

SALON LETZ BE HEALTHY

Cinq conférences de haut niveau, plus de 50 exposants... mais aussi un dîner de gala et une ambiance festive et conviviale... C'est cela (et tout le reste) que vous avez manqué si vous n'étiez pas au Casino 2000 de Mondorf le 23 mars ! Merci encore aux sponsors et aux exposants.



SEMAINE EUROPÉENNE DES VACCINATIONS:
DU 24 AU 30 AVRIL 2019

Se faire vacciner pour protéger les autres et soi-même

La vaccination est tout d'abord une mesure de protection individuelle. Mais elle a également deux autres fonctions: protéger ses proches, et protéger la population en général.

Lorsqu'une partie suffisante de la population est vaccinée, les individus sont protégés, même ceux qui n'ont pas développé d'immunité, ou qui, pour des raisons médicales, n'ont pas pu être vaccinés. Les agents pathogènes ne peuvent alors plus se propager, on parle d'immunité de groupe. Au final, cette mesure peut contribuer à l'éradication de certaines maladies.

On a souvent tendance aujourd'hui à oublier que des maladies redoutables, comme la poliomyélite et la variole, ont été éliminées grâce à la vaccination. Nombreux sont ceux qui n'ont jamais eu à en subir les conséquences. La crainte des effets secondaires des vaccins, qui sont pourtant rares, est parfois plus grande que la peur des maladies elles-mêmes. Pourtant, toute une série de maladies infectieuses, qui sont évitables par la vaccination, entraînent, aujourd'hui encore, de graves complications, voire des morts.

Deux exemples:

1. La Rougeole

Des flambées de rougeole sévissent en Europe depuis plusieurs années et s'aggravent d'année en année: l'ECDC (*European Center for Disease Protection and Control*) nous signale qu'en 2017 le nombre de cas de rougeole a triplé par rapport à 2016. Depuis le début de 2019, plus de 30000 cas de rougeole, dont 11 morts, ont été recensés en Ukraine. Des morts sont également à déplorer en Allemagne, en Italie, en France...

Au Luxembourg, nous faisons actuellement face à plusieurs cas de rou-

geole. A l'origine, une rougeole importée de France, où sévissait un foyer épidémique.

La rougeole est encore souvent qualifiée de «maladie bénigne de l'enfance». Pourtant, elle peut toucher des individus non immunisés de tout âge, est très contagieuse, et peut entraîner des complications graves, voire létales. 10% des personnes infectées développent des complications, 5% une pneumonie, 1 pour mille une encéphalite. Le fait que la rougeole ne touchait plus qu'un nombre restreint de personnes, suite à l'introduction de la vaccination universelle des petits enfants, a conduit à banaliser le virus et sa dangerosité. Même si la couverture vaccinale pour la rougeole est élevée dans la plupart des pays de l'Europe occidentale, elle ne l'a pas été suffisamment pour éliminer le virus. Le groupe cible qui propage la maladie sont surtout les personnes adultes nées après 1980, dont un grand nombre n'ont pas eu la rougeole et ne sont pas protégés par **deux doses** de vaccin.

Il faut donc s'assurer que:

1) 95% au moins des enfants atteignant l'âge de 2 ans aient reçu



deux doses de vaccin contre la rougeole, et sont donc protégés;

- 2) Les lacunes de vaccination chez les moins de 40 ans soient contrôlées par une vaccination de rattrapage;
- 3) Chaque flambée épidémique de rougeole soit contrôlée rapidement.

2. La grippe saisonnière

La grippe saisonnière est bien plus qu'un refroidissement bénin; elle peut provoquer des complications graves, notamment chez les plus de 65 ans, les malades chroniques, les immuno-déprimés, les femmes enceintes. Ces complications, essentiellement des pneumonies, bronchites, myocardites, autres pathologies neurologiques, peuvent conduire à de nombreuses hospitalisations, voire la mort. Ici, il faut souligner l'importance du renforcement de la **communication** avec les **médecins**. Ils assurent en effet un lien important vers les personnes âgées, les malades chroniques, et les femmes enceintes.

Ils sont également en lien étroit avec



«Cette campagne européenne visera à rappeler les bienfaits des vaccins et à rendre hommage aux vaccinateurs qui contribuent par leur travail à protéger des vies.»

le personnel soignant et médical, groupe qui, à l'heure actuelle, est encore trop souvent lui-même réticent à la vaccination.

Mobilisation européenne et internationale

En décembre 2018, le Conseil de l'Union Européenne a émis des recommandations relatives au renforcement de la coopération visant à lutter contre les maladies à protection vaccinale.

Ces recommandations sont basées sur les constats suivants:

La hausse des maladies évitables par la vaccination devient une menace pour la santé publique. Un manque de confiance croissant, alimenté par la désinformation concernant les vaccins, peut être identifié comme la

cause principale de ce développement. Le rôle crucial de la vaccination dans l'éradication de maladies mortelles n'est plus présent dans les esprits des jeunes générations. Le manque d'informations scientifiques et de compréhension mène à une méfiance perçue envers les producteurs de vaccins, ainsi qu'à une ignorance des intérêts de la communauté, en faveur de la primauté de l'individu. Les nouvelles technologies (réseaux sociaux) permettent une prolifération rapide de polémiques médiatiques en matière de sécurité des vaccins, de campagnes de désinformation, où l'accent est mis sur les effets négatifs possibles, au lieu sur les avantages de la vaccination.

Les recommandations du Conseil de l'UE visent donc à mettre en œuvre des contre-mesures dans le domaine de l'accès à des informations fiables: la propagation des messages positifs; le renforcement de la confiance à l'égard des institutions et des fournisseurs. La digitalisation est un aspect important, car il faut optimiser les données de couverture vaccinale, afin d'identifier

des écarts d'immunisation. La réponse doit être évidemment européenne et permettre aux états membres et à la Commission européenne de coopérer efficacement.

Dans le même esprit constructif et fédérateur, l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) prépare actuellement activement la prochaine **«Semaine européenne de la vaccination»**, qui se déroule chaque année, entre le 24 et le 30 avril. Le slogan de cette semaine sera: **«Prévenir. Protéger. Vacciner.»** L'objectif est d'accroître la couverture vaccinale, en sensibilisant à l'importance de la vaccination les parents, les soignants, les professionnels de santé, les responsables politiques, les décideurs et les médias.

Cette campagne européenne visera à rappeler les bienfaits des vaccins et à rendre hommage aux vaccinateurs qui contribuent par leur travail à protéger des vies, qui informent et qui transmettent des données scientifiques probantes donnant à d'autres le pouvoir d'agir.

Cette campagne européenne s'inscrit dans le cadre plus large de la «Semaine mondiale de la vaccination», dont le thème sera «Protégés ensemble, les vaccins ça marche !».

La vision est celle d'une région européenne indemne de maladies à prévention vaccinale, où les pays offrent un accès équitable à des vaccins et à des services de vaccination de haute qualité et sûrs, pour un prix abordable, et ce, tout au long de l'existence. Faire de cette vision une réalité est essentiel pour concrétiser le «Programme de développement durable à l'horizon 2030» et en particulier son objectif n°3: «assurer des conditions de vie en bonne santé et promouvoir le bien-être de tous à tous les âges». ■

*Dr Simone Steil
Médecin chef de division
Division de la médecine préventive
Direction de la Santé*



La PreP: un outil supplémentaire efficace dans la lutte contre le VIH

La PreP, ou Prophylaxie Pré-exposition, est une thérapie qui vise à empêcher le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH) d'infecter les sujets à risque. Une étude pilote de deux ans est actuellement menée au Luxembourg afin d'évaluer l'impact de ce nouvel outil dans la lutte contre le VIH.

Aurélie Fischer, coordinatrice de recherche clinique au Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique, Luxembourg Institute of Health



L'infection par le VIH continue d'être un problème de santé publique majeur dans le monde entier. Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), le VIH a causé plus de 35 millions de décès à ce jour. Environ 36,7 millions de personnes vivent avec le VIH dans le monde. Entre 2000 et 2016, le nombre de nouvelles infections a globalement diminué de 39%, alors qu'il a augmenté de 7% dans la région Europe en 2015, avec un nombre cumulé de cas de plus de 2 millions.

Un nouveau plan d'action¹ a été approuvé en 2016 par le Bureau régional de l'OMS pour l'Europe pour mettre fin à l'épidémie du Syndrome d'immunodéficience acquise (SIDA) d'ici 2030. Selon le Rapport de surveillance du VIH/SIDA 2015 du Centre européen de prévention et de contrôle des maladies (ECDC), plus de 122 000

personnes en Europe seraient actuellement infectées par le VIH sans en être conscientes, ce qui correspond à 14% des personnes vivant avec le VIH. Le plan d'action invite les gouvernements à développer des programmes nationaux de lutte contre le VIH avec des mesures novatrices pour promouvoir le dépistage du virus, faciliter l'accès aux traitements et soutenir les personnes séropositives avec des soins médicaux et psychosociaux. Pour être efficaces, les interventions doivent être adaptées au contexte épidémiologique local.

Situation au Luxembourg

Au Luxembourg, l'épidémie de VIH est influencée par des facteurs spécifiques comme de nouveaux comportements à risque, les changements dans l'usage de drogues, les flux migratoires et la précarité accrue de

certaines populations. Bien que de nombreuses mesures du plan VIH précédent soient en place, le nombre de nouvelles infections continue à augmenter face à l'émergence de ces nouveaux défis (cette augmentation reste néanmoins à peser face à l'augmentation globale de la population luxembourgeoise).

En effet, en 2017, le nombre de nouveaux cas d'infection à VIH au Luxembourg a atteint un nouveau record, avec 101 personnes touchées (74 hommes et 27 femmes)². Le principal mode d'infection reste les rapports hétérosexuels, suivis des rapports homosexuels et bisexuels et de la consommation de drogues intraveineuses.

Le plan national VIH 2017-2021 élaboré par le Comité de surveillance du SIDA, des hépatites infectieuses et des

Le schéma actuellement recommandé est la **prise en continu**, c'est-à-dire la prise d'un comprimé par jour de Truvada®. Avec ce schéma, une protection maximale en cas de rapports anaux est obtenue après sept jours et en cas de rapports vaginaux après 21 jours. Ce type de prise est donc le seul à recommander pour les femmes.

La prise à la demande: Ce schéma nécessite d'anticiper ses rapports sexuels et comprend deux comprimés pris entre 24 h et 2 h précédant l'acte sexuel, puis un comprimé 24 h et un autre 48 h après la première prise. Tant que la période d'activité sexuelle se poursuit, la prise toutes les 24 h doit être envisagée. Lorsque cette période se termine, il est important de ne pas oublier les prises 24 h et 48 h après celle précédant le dernier rapport sexuel.

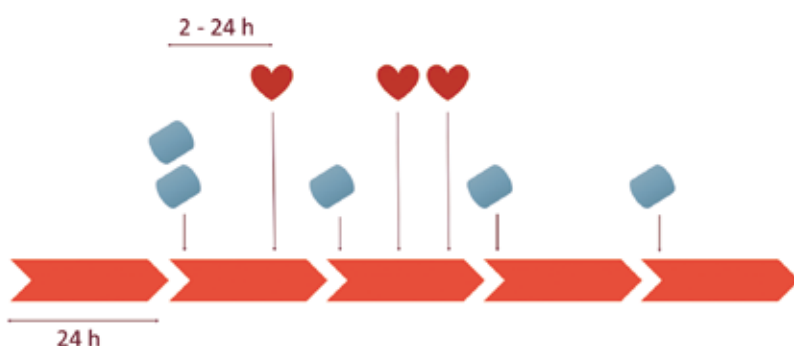


Schéma adapté de: <https://www.be-prep-ared.be/wp-content/uploads/2015/07/demande.jpg>

maladies sexuellement transmissibles propose de nouvelles mesures innovantes pour s'adapter à cette nouvelle situation et enrayer de nouvelles transmissions dans le pays.

La PreP fait partie de cet arsenal pour cibler les personnes à haut risque de contracter le virus (par exemple en raison d'un grand nombre de rapports sexuels non protégés, en cas d'usage de drogue avec échange de seringue ou de prostitution) et tenter de diminuer les nouvelles infections. Une étude pilote est actuellement en cours au Service National de Maladies Infectieuses (SNMI) du Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) et permettra l'évaluation de cet outil à l'issue des deux premières années. Le Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du Luxembourg Institute of Health (LIH) a agi en tant que support aux médecins du SNMI pour la mise en place de cette étude pilote.

Plus de 122 000 personnes en Europe seraient actuellement infectées par le VIH sans en être conscientes, ce qui correspond à 14% des personnes vivant avec le VIH.

Principe et efficacité

La PreP est basée sur le principe qu'une personne séronégative à haut risque d'infection peut voir ce risque diminué en prenant un traitement antirétroviral. La PreP orale consiste en l'administration du Truvada®, un médicament combinant Tenofovir et Emtricitabine (TDF/FTC), également indiqué pour le traitement de l'infection VIH, et actuellement seul ayant une autorisation pour une indication PreP.

Les molécules antirétrovirales prises par voie orale agissent dans le sang,

les tissus génitaux et rectaux de manière à empêcher le virus de se répliquer dans les cellules immunitaires et ainsi de s'installer dans le corps. Pour que cette stratégie soit efficace, les concentrations plasmatiques de ces molécules doivent être optimales, et il est donc très important que les personnes en bénéficiant respectent le schéma de prise préconisé par le médecin prescripteur. Deux types de prise sont actuellement proposés: la prise en continu et la prise à la demande (cf. encart 1).

Les études cliniques Proud³ et Ipergay⁴, réalisées en Angleterre et en France respectivement, ont montré que l'usage du Truvada® ou de ses génériques, pourrait amener à une **réduction du risque d'infection d'environ 85%** aussi bien en cas d'utilisation continue du médicament qu'en cas d'une prise temporaire, évidemment à condition d'une adhérence rigoureuse aux modalités du traitement. Dans des études plus anciennes, insistant moins sur la bonne adhérence au traitement, les taux de protection étaient nettement moins bons, de l'ordre de 50% (iPrEx⁵ par exemple).

Qui peut en bénéficier ?

La PreP est destinée aux personnes séronégatives à haut risque de contracter le VIH. Ce sont les médecins spécialistes du SNMI qui évaluent la pertinence de proposer une PreP à une personne se présentant à la consultation. Le risque d'infection peut être par voie sexuelle, comme des relations anales ou vaginales non protégées avec un grand nombre de partenaires ou avec un partenaire séropositif non traité par des antirétroviraux. Les experts recommandent aussi l'utilisation de la PreP chez les usagers de drogues par voie intraveineuse avec partage de seringue, les personnes en situation de prostitution exposées à des rapports sexuels non

Au Luxembourg, l'épidémie de VIH est influencée par des facteurs spécifiques comme de nouveaux comportements à risque, les changements dans l'usage de drogues, les flux migratoires et la précarité accrue de certaines populations.

protégés et toute personne en situation de vulnérabilité exposée à des rapports sexuels non protégés à haut risque de transmission du VIH.

Les contre-indications à la PreP sont:

- Séropositivité au VIH ou sérologie VIH inconnue
- Présence de signes ou symptômes d'infection aiguë par le VIH (symptômes proche d'une grippe, ganglions, etc.
- Problématiques rénales caractérisées par une clairance à la créatinine < 50 ml/min
- Allaitement
- Hypersensibilité à l'un des principes

actifs ou des excipients du traitement

Par ailleurs le schéma d'administration non-continu est contre-indiqué en cas d'infection au virus de l'hépatite B.

En conclusion, la PreP représente une avancée majeure dans la prévention du VIH. Néanmoins elle n'est pas destinée à remplacer le préserva-

tif et une évaluation de cet outil est nécessaire au niveau de l'adhérence au traitement et au suivi proposé, de la recrudescence éventuelle d'autres infections sexuellement transmissibles ou de l'apparition de phénomènes comme le partage des comprimés entre partenaires. Cette étude pilote apportera de premiers éléments de réponse très prochainement. ■



Le Service National des Maladies Infectieuses (SNMI)

Le SNMI qui se trouve au Centre Hospitalier du Luxembourg (CHL) comprend les consultations médicales et infirmières pour des patients en ambulatoire ou hospitalisés, une unité de soins et un laboratoire de microbiologie. Il travaille en étroite collaboration avec le LIH, l'Unité de Prévention de l'Infection (UPI) du CHL et la Direction de la santé du Ministère de la santé et a des missions d'intérêt national et international.

Les consultations médicales concernent les maladies infectieuses (suivi des patients, consultations PreP) dont aussi les maladies tropicales. La «travel clinic» du SNMI propose des conseils et les vaccinations aux personnes entreprenant des voyages à l'étranger et les prend en charge en cas de problème de santé lié à un voyage.

La consultation infirmière propose quant à elle le dépistage gratuit et anonyme du VIH, la prise en charge de la Prophylaxie Post-exposition (PEP) ainsi qu'une consultation d'adhérence thérapeutique antivirale pour le VIH. Elle procède enfin à de l'information et de la prévention en santé sexuelle.

Source: <https://centre.chl.lu/fr/service/maladies-infectieuses>



Références:

1. Plan d'action pour la riposte du secteur de la santé au VIH dans la Région européenne de l'OMS, OMS Europe (2016)
2. Rapport d'activité 2017, Comité de surveillance du SIDA, des hépatites infectieuses et des maladies sexuellement transmissibles
3. Pre-exposure prophylaxis to prevent the acquisition of HIV-1 infection (PROUD): effectiveness results from the pilot phase of a pragmatic open-label randomised trial. McCormack et al. Lancet. 2016 Jan 2;387(10013):53-60
4. On-Demand Pre-exposure Prophylaxis in Men at High Risk for HIV-1 Infection. Molina et al. N Engl J Med. 2015 Dec 3;373(23):2237-46
5. Pre-exposure Chemoprophylaxis for HIV Prevention in Men Who Have Sex with Men. Grant et al. N Engl J Med. 2010 December 30; 363(27): 2587-2599



Lynparza™ with confidence

olaparib



Traitement d'entretien des patientes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine



Indépendamment de leur statut mutationnel BRCA Comprimés



INFORMATIONS ESSENTIELLES : ▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 'Effets indésirables' pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT :** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg d'olaparib. Lynparza 150 mg, comprimés pelliculés. Chaque comprimé pelliculé contient 150 mg d'olaparib. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé (comprimé). **Lynparza 100 mg, comprimés pelliculés.** Comprimé jaune à jaune foncé, ovale, biconvexe, portant l'inscription « OP150 » sur une face et lisse sur l'autre face. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques.** Lynparza est indiqué en monothérapie pour le traitement d'entretien des patientes adultes atteintes d'un cancer épithélial de haut grade de l'ovaire, des trompes de fallope ou péritonéal primitif, récidivant et sensible au platine et qui sont en réponse (complète ou partielle) à une chimiothérapie à base de platine. **4.2 Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Lynparza doit être instauré et supervisé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Posologie.** Lynparza se présente en comprimés de 100 mg et 150 mg. La dose recommandée de Lynparza est de 300 mg deux comprimés de 150 mg prise deux fois par jour, soit une dose quotidienne totale de 600 mg. La comprimé de 100 mg est disponible en cas de réduction de dose. Les patientes doivent commencer le traitement avec Lynparza au plus tard 9 semaines après la fin de leur schéma posologique à base de platine. Il est recommandé de poursuivre le traitement jusqu'à progression de la maladie sous-jacente. Il n'existe pas de données sur un re-traitement par Lynparza après une nouvelle rechute (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP). **Différences importantes de posologie entre Lynparza comprimés et gélules.** Lynparza comprimés (100 mg et 150 mg) ne doit pas être substitué par Lynparza gélules (50 mg) sur une base de milligramme à milligramme en raison des différences de posologie et de biodisponibilité de chaque formulation. Par conséquent, les recommandations posologiques spécifiques à chaque formulation doivent donc être suivies. **Obtil d'une dose.** Si une patiente oublie une dose de Lynparza, elle doit prendre la prochaine dose normale au moment prévu. **Adaptations de la dose lors d'effets indésirables.** Le traitement peut être interrompu pour prendre en charge des effets indésirables tels que des nausées, des vomissements, des diarrhées et une anémie, et une diminution de la dose peut être envisagée (voir rubrique 'Effets indésirables'). La réduction de dose recommandée est de 250 mg (un comprimé de 150 mg et un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 500 mg). Si une nouvelle réduction de la dose est nécessaire, une diminution de la dose à 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) est recommandée. **Adaptations de la dose lors de la co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A.** L'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A n'est pas recommandée et l'utilisation d'alternatives thérapeutiques doit être envisagée. Si un inhibiteur puissant du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 100 mg (un comprimé de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 200 mg). Si un inhibiteur modéré du CYP3A doit être co-administré, la réduction de dose recommandée de Lynparza est de 150 mg (un comprimé de 150 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 300 mg) (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). **Populations particulières. Patientes âgées.** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire chez les patientes âgées. Les données cliniques sont limitées chez les patientes âgées de 75 ans et plus. **Insuffisance rénale.** Chez les patientes ayant une insuffisance rénale modérée (clearance de la créatinine comprise entre 31 et 50 ml/min), la dose recommandée de Lynparza est de 200 mg (deux comprimés de 100 mg) deux fois par jour (soit une dose quotidienne totale de 400 mg) (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza peut être administré sans ajustement de dose chez les patientes ayant une insuffisance rénale légère (clearance de la créatinine comprise entre 51 et 80 ml/min). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère ou ayant une pathologie rénale au stade terminal (clearance de la créatinine <30 ml/min) car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes. Lynparza peut être utilisé chez les patientes ayant une insuffisance rénale sévère seulement si le bénéfice l'emporte sur le risque potentiel. Chez ces patientes, la fonction rénale et les événements indésirables devront être surveillés étroitement. **Insuffisance hépatique.** Lynparza peut être administré chez les patientes ayant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classification de Child-Pugh A ou B) sans ajustement de dose (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Lynparza n'est pas recommandé chez les patientes ayant une insuffisance hépatique sévère (classification de Child-Pugh C), car la sécurité et la pharmacocinétique n'ont pas été étudiées chez ces patientes. **Patientes non caucasiennes.** Les données cliniques disponibles chez les patientes non caucasiennes sont limitées. Cependant, aucune adaptation de la dose n'est nécessaire sur la base de l'appartenance ethnique (voir rubrique 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). **Patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4.** Les données cliniques disponibles sont très limitées chez les patientes avec un indice fonctionnel compris entre 2 et 4. **Population pédiatrique.** La sécurité et l'efficacité de Lynparza chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration.** Lynparza est utilisé par voie orale. Les comprimés de Lynparza doivent être avalés en entier et ne doivent pas être mâchés, écrasés, dissous ni divisés. Les comprimés de Lynparza peuvent être pris pendant ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. Allaitement pendant le traitement et pendant un mois après la dernière prise (voir rubrique 'Fertilité, grossesse et allaitement' du RCP). **4.4 Effets indésirables : Résumé du profil de sécurité.** Le traitement par Lynparza en monothérapie a été associé à des effets indésirables d'intensité généralement légère ou modérée (grade CTCAE 1 ou 2) ne nécessitant généralement pas l'arrêt du traitement. Les effets indésirables les plus fréquemment observés au cours des essais cliniques chez les patientes recevant Lynparza en monothérapie (> 10 %) étaient : nausées, des vomissements, des diarrhées, une dyspnée, une fatigue, des céphalées, une dysgueusie, une diminution de l'appétit, des sensations vertigineuses et une anémie. **Liste tabulée des effets indésirables.** Le profil de sécurité est basé sur les données pooled de 1 248 patientes traitées par Lynparza en monothérapie dans les études cliniques dans l'indication thérapeutique à la dose recommandée. Les effets indésirables suivants ont été identifiés au cours des études cliniques conduites chez des patientes traitées par Lynparza en monothérapie où l'exposition des patientes au traitement est connue. Les effets indésirables médicamenteux sont listés par Classe de Systèmes d'Organes (SOC) MedDRA, puis par termes préférentiels MedDRA dans le Tableau 1. Au sein de chaque SOC, les termes préférentiels sont présentés par ordre décroissant de fréquence, puis par ordre décroissant de gravité. Les fréquences de survenue des effets indésirables sont définies 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) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Tableau 1 : Liste tabulée des effets indésirables.

Classe de systèmes d'organes selon MedDRA	Effets indésirables	
	Fréquence des effets indésirables tous grades CTCAE	Fréquence des effets indésirables de grade CTCAE 3 et plus
Affections hématologiques et du système lymphatique	Très fréquent : Anémie ^a Fréquent : Neutropénie ^a , Thrombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent : Lymphopénie	Très fréquent : Anémie ^a Fréquent : Neutropénie ^a , Trombocytopénie ^a , Leucopénie ^a Peu fréquent : Lymphopénie
Affections du système immunitaire	Fréquent : Éruption cutanée ^a Peu fréquent : Hypersensibilité ^a , Dermite ^a	-
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent : Diminution de l'appétit	Peu fréquent : Diminution de l'appétit
Affections du système nerveux	Très fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalées, Dysgueusie	Peu fréquent : Sensations vertigineuses, Céphalée
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Très fréquent : Toux ^a	Peu fréquent : Toux ^a
Affections gastro-intestinales	Très fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées, Dyspepsie Fréquent : Stomatite, Douleur abdominale haute	Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Nausées Peu fréquent : Stomatite, Douleur abdominale haute
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Très fréquent : Fatigue (y compris asthénie)	Fréquent : Fatigue (y compris asthénie)
Investigations	Fréquent : Augmentation de la créatininémie Peu fréquent : Augmentation du volume globulaire moyen ^a	Peu fréquent : Augmentation de la créatininémie

^aAnémie inclut les termes préférés (PT) suivants : anémie, diminution de l'hémoglobine, diminution du nombre de globules rouges, érythropénie et diminution de l'hématocrite ; Neutropénie inclut les PT suivants : neutropénie, granulocytopénie, diminution du nombre de granulocytes et diminution du nombre de neutrophiles, neutropénie fébrile, infection neutropénique et sepsis neutropénique ; Thrombocytopénie inclut les PT suivants : thrombocytopénie, diminution du nombre de plaquettes, diminution de la production de plaquettes et diminution du plaquetocrit ; Leucopénie inclut les PT suivants : leucopénie et diminution du nombre de globules blancs ; Toux inclut les PT suivants : toux et toux productive ; Éruption cutanée inclut les PT suivants : éruption, éruption érythémateuse, éruption généralisée, éruption maculaire, éruption maculopapuleuse, éruption papuleuse, éruption prurigineuse, éruption avec exfoliation et érythème généralisé ; Hypersensibilité inclut les PT suivants : hypersensibilité et hypersensibilité médicamenteuse ; Dermite inclut les PT suivants : dermatite, dermatite allergique et dermatite exfoliante. ^aReprésente l'incidence des résultats biologiques d'augmentation du volume globulaire moyen par rapport à la valeur initiale jusqu'à une valeur supérieure à la LSN (limite supérieure de la normale) et non des effets indésirables rapportés. **Description d'effets indésirables sélectionnés. Toxicité hématologique.** L'anémie et les autres toxicités hématologiques étaient généralement de bas grade (grade CTCAE 1 ou 2), toutefois, des événements indésirables de grade CTCAE 3 et plus ont également été rapportés. L'anémie a été l'effet indésirable de grade CTCAE ≥ 3 le plus fréquemment rapporté dans les études cliniques. Le délai médian d'apparition de l'anémie était d'environ 4 semaines (environ 7 semaines pour les événements de grade CTCAE ≥ 3). L'anémie a été prise en charge par des interruptions de traitement et des réductions de dose (voir rubrique 'Posologie et mode d'administration') et, le cas échéant, par des transfusions sanguines. Dans SOL02, l'incidence de l'anémie était de 43,8 % (19,5 % de grade CTCAE ≥ 3) et les incidences des interruptions de traitement, des réductions de dose et des arrêts de traitement en raison de l'anémie étaient respectivement de 16,9 %, 8,2 % et 3,1 %. 17,9 % des patientes traitées par l'olaparib ont eu besoin d'une ou plusieurs transfusions sanguines. Une relation exposition-réponse entre l'olaparib et la diminution de l'hémoglobine a été démontrée. Dans les études cliniques avec Lynparza, des variations (diminutions) des paramètres hématologiques > 2 grades de toxicité CTCAE par rapport aux valeurs initiales ont été observées aux incidences suivantes : 20 % pour le taux d'hémoglobine, 15 % pour le nombre absolu de polynucléaires neutrophiles, 5 % pour le nombre de plaquettes, 30 % pour le nombre de lymphocytes et 20 % pour le nombre de leucocytes (les % sont tous arrondis). Une augmentation du volume globulaire moyen (VGM) des érythrocytes, de valeurs initiales faibles ou normales jusqu'à des valeurs supérieures à la LSN a été observée à une incidence d'environ 55 %. À l'arrêt du traitement, ce paramètre semblait se normaliser. L'élévation du VGM ne semblait pas avoir de conséquence clinique. La détermination initiale de la numération formule sanguine complète suivie par une surveillance mensuelle est recommandée au cours des 12 premiers mois de traitement puis périodiquement afin de rechercher des changements cliniques significatifs de ces paramètres au cours du traitement qui pourraient nécessiter une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement supplémentaire (voir rubriques 'Posologie et mode d'administration' et 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). **Autres résultats biologiques.** Dans les études cliniques avec Lynparza, l'incidence des variations (augmentations) de la créatininémie > 2 grades de toxicité CTCAE par rapport à la valeur initiale était d'environ 15 %. Les données d'une étude en double aveugle, contrôlée versus placebo, ont montré une augmentation médiane de la créatininémie jusqu'à 23 % par rapport à la valeur initiale, restant stable dans le temps et revenant à la valeur initiale après l'arrêt du traitement, sans séquences cliniques apparentes. À l'inclusion, 90 % des patientes avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 0 et 10 % avaient des valeurs de créatinine de grade CTCAE 1. **Nausées et vomissements.** Les nausées ont généralement été rapportées très tôt, avec une apparition au cours du premier mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les vomissements ont été rapportés tôt, avec une apparition au cours des deux premiers mois de traitement par Lynparza chez la majorité des patientes. Les nausées et les vomissements étaient intermittents chez la majorité des patientes et peuvent être pris en charge par une interruption du traitement, une diminution de la dose et/ou un traitement antiémétique. Une prophylaxie antiémétique n'est pas requise. **Population pédiatrique.** Aucune étude n'a été menée chez les patients pédiatriques. **Autres populations particulières.** Des données de sécurité limitées sont disponibles chez les personnes âgées (âge ≥ 75 ans) et les patientes non caucasiennes. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles. Site internet : www.afmps.be, e-mail : adversedrugreactions@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.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** AstraZeneca AB SE-151 85 Södertälje Suède. **6. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/14/959/002, EU/1/14/959/003, EU/1/14/959/004, EU/1/14/959/005. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 05-2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. NS ID LU-0120-RD02/2019-LB Local code 198.

Venclyxto® (vénétoclax) en combinaison avec le rituximab, une nouvelle option thérapeutique avec une durée de traitement fixe, pour les patients souffrant de Leucémie Lymphoïde Chronique (LLC) en rechute ou réfractaire*

L'analyse des données de l'étude plaide en faveur de ce régime sans chimiothérapie avec une durée de traitement limitée à deux ans.

L'étude randomisée de phase III MURANO, a comparé un régime sans chimiothérapie associant vénétoclax et rituximab (VenR six cycles suivis par la prise journalière de 400 mg de vénétoclax en monothérapie pour une durée totale de traitement de 2 ans, n=194) à une immunochimiothérapie classique associant la bendamustine et le rituximab (six cycles de BR, n=195) chez 389 patients ayant une leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire.

A noter que la dose de 400 mg de vénétoclax était atteinte progressivement par une période de titration

de dose de 5 semaines avant que ne débute la première injection de rituximab, dosée à 375 mg/m². Les injections de rituximab des cycles 2 à 6 sont dosées à 500 mg/m² (1).

Pour mémoire

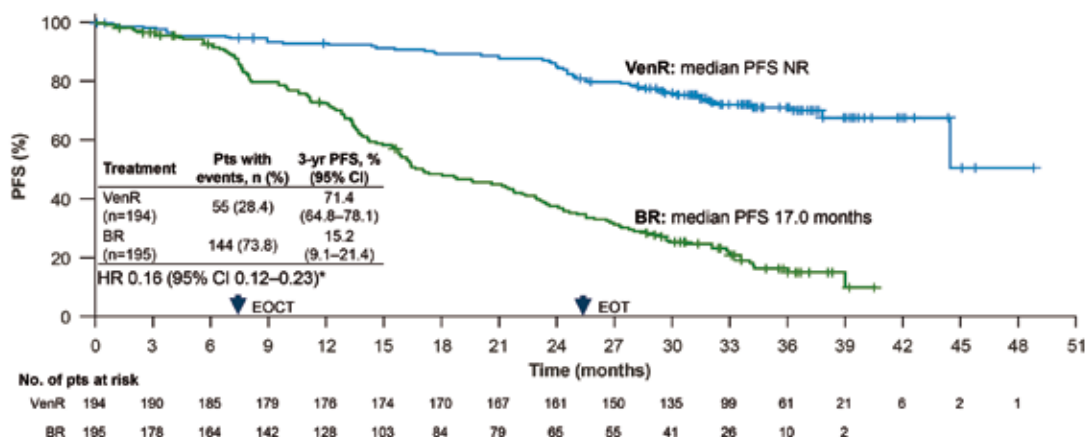
L'analyse primaire de cette étude MURANO a été présentée à l'ASH 2017 et publiée depuis dans *The New England Journal of Medicine* avec un suivi médian de 23,8 mois et avec 40,2% des patients dans le bras VenR toujours sous traitement. Le taux de survie sans progression évalué par les investigateurs (critère principal) était

significativement plus élevé dans le bras VenR (32 événements de progression ou décès sur 194 patients) que dans le bras BR (114 événements pour 195 patients) avec des taux de survie sans progression à deux ans respectivement de 84,9% et 36,3% (HR: 0,17; IC 95%: 0,11-0,25; p<0,001).

Ce bénéfice était constaté dans tous les sous-groupes cliniques et biologiques, y compris le sous-groupe de patients présentant une délétion 17p et/ou une mutation TP53.

Un avantage clinique en terme de survie globale a également été observé dans le bras VenR. Autre fait marquant, le délai avant instauration d'une nouvelle ligne de traitement était plus long pour les patients traités par VenR (1).

Figure 1: Supériorité significative de la survie sans progression (PFS) avec VenR versus BR maintenue avec une année supplémentaire de suivi (PFS évalué par les investigateurs)

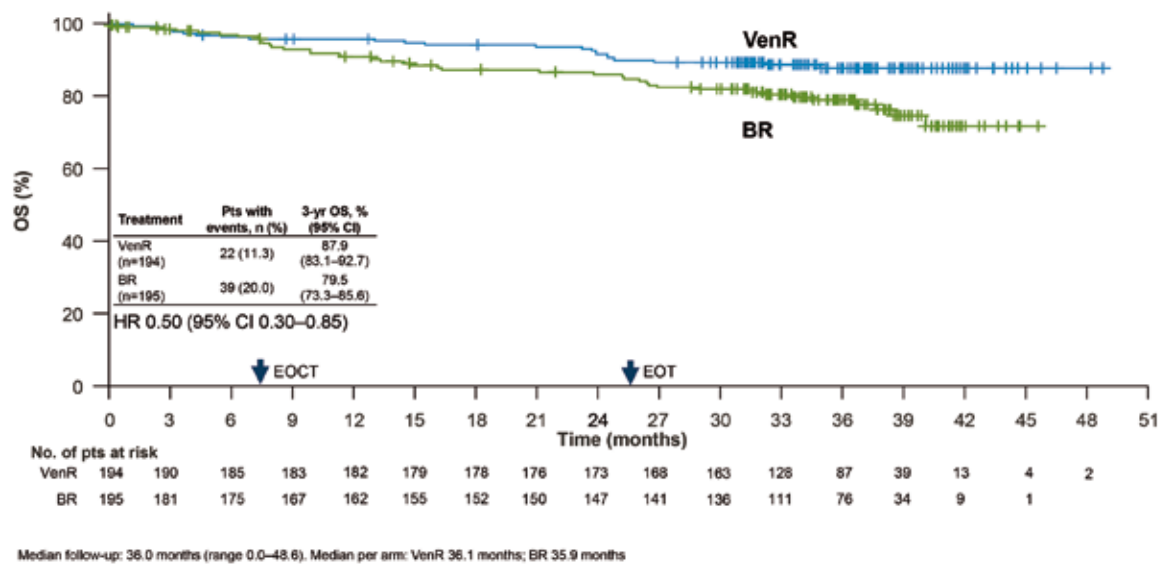


* Median follow-up 36.0 months (range 0.0-48.6); VenR 36.1 months, BR 35.9 months

*Stratified HR

Data cut-off date: May 8, 2018

Figure 2: Amélioration cliniquement pertinente de la survie globale avec VenR versus BR maintenue après 3 ans



Une des particularités intéressantes de l'étude MURANO est que l'administration de vénétoclax était limitée dans le temps, l'arrêt étant prévu par le protocole après 24 mois de traitement (1).

Nouvelles données

Les données actualisées présentées à l'ASH 2018 et publiées dans le *Journal of Clinical Oncology* nous apportent des données complémentaires avec un suivi médian de 36 mois avec 130 patients qui ont complété les 2 ans de traitement par VenR et qui sont entrés dans la période de suivi après traitement (2).

La figure 1 montre que l'avantage initial de survie sans progression (PFS) documenté chez les patients traités par VenR se maintient, avec à 3 ans, 71,4 % (IC 95%: 64,8-78,1) de patients en vie et sans progression de la maladie versus 15,2% (IC 95%: 9,1-21,4%) dans le bras BR, soit une réduction du risque de progression de la maladie ou de mortalité de 84% (HR: 0,16; IC 95%: 0,12-0,23; $p < 0,001$) (2,3).

Cet avantage en PFS de VenR par rapport à BR a été observé dans tous

les sous-groupes étudiés, quels que soient l'âge, le nombre de thérapies antérieures ou la présence d'une délétion 17p ou d'une mutation TP53 (2).

Le bénéfice en terme de survie globale s'est également confirmé à 3 ans (figure 2) avec 87,9 % de patients en vie dans le bras VenR versus 79,5% dans le bras BR (HR: 0,50; IC 95%: 0,30-0,85 ; p descriptif = 0,0093) (2,3).

Ce bénéfice en survie est d'autant plus remarquable que les patients du bras BR et qui présentaient une rechute au traitement, ont, pour la plupart d'entre eux, été retraités avec une nouvelle ligne de traitement actif, tel que l'ibrutinib dans 50,5% des cas et le vénétoclax monothérapie dans 7,7% des cas (2).

La combinaison VenR a également montré un profil de sécurité gérable et conforme aux profils d'innocuité connus pour chacune des molécules de la combinaison, sans survenue d'évènement indésirable inattendu.

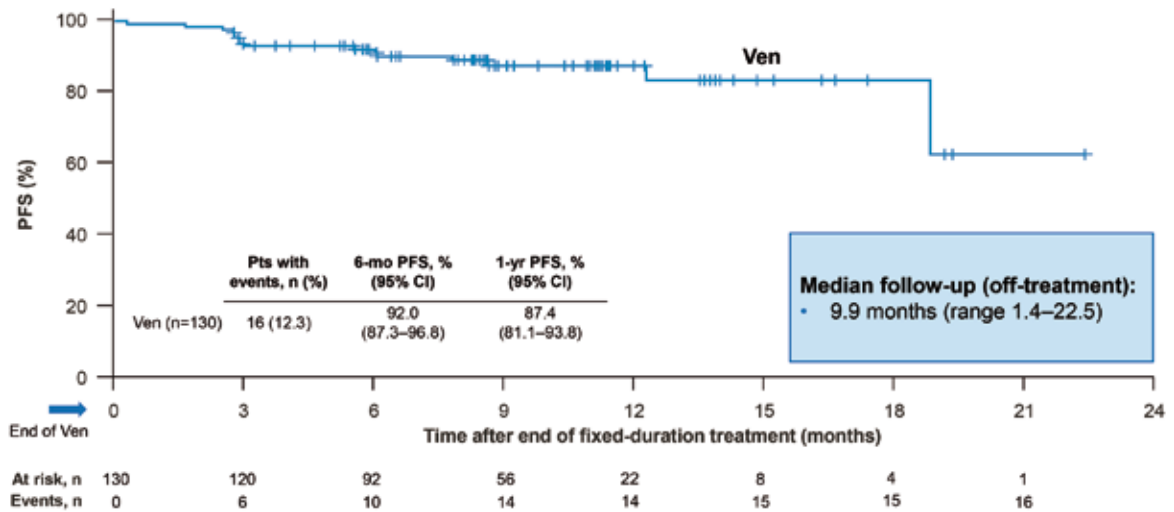
L'incidence des effets indésirables graves était comparable dans chaque bras (46% avec VenR vs 43% avec BR),

et l'incidence des effets indésirables de grade 3 ou 4 (82% vs 70% avec BR) était plus élevée dans le groupe VenR, principalement en raison d'une incidence plus élevée des neutropénies (58% vs. 39%) mais qui n'étaient pas associées à une augmentation de l'incidence des neutropénies fébriles ou des infections et qui étaient gérables grâce à des réductions de doses ou interruptions temporaires du traitement et avec l'utilisation de facteurs de croissance. L'incidence de syndrome de lyse tumorale (SLT) était faible dans le bras VenR (2%). Un cas de SLT clinique a été rapporté dans chaque bras de l'étude; dans le bras VenR, cet événement est survenu avant que le schéma de titration de dose actuel soit mis en place. Il n'a pas été observé de différence entre les deux bras en termes de transformation de Richter (1).

Données chez les patients ayant complété les 24 mois de traitement

Avec un suivi médian de 9,9 mois chez 130 patients ayant complété les 24 mois de traitement, des taux

Figure 3: Survie sans progression pour les patients ayant complété les 2 ans de traitement avec VenR



Data cut-off date: May 8, 2018

estimés de survie sans progression à 6 mois et 1 an de respectivement 92% (IC 95%: 87,3% à 96,8%) et 87% (IC 95%: 81,1% à 93,8%) ont été rapportés, confirmant la possibilité d'arrêter le traitement VenR après 24 mois (figure 3) (3).

La détection d'une maladie résiduelle (MRD) dans le sang périphérique et/ou dans la moelle était un critère secondaire d'évaluation de l'étude MURANO (2).

Les évaluations dans le sang périphérique ont été effectuées à l'initiation du traitement, à J1 du cycle 4 et à la fin de la période de traitement combiné dans les deux bras et ensuite à intervalles de 12 semaines lors de la maintenance par vénétoclax en monothérapie. Un taux plus élevé de MRD indétectable (<1 cellule LLC/10⁴ cellules) a été observé en fin de traitement combiné chez les patients du bras VenR avec 62% versus 13% chez les patients du bras BR (Δ absolu 49%). Cette maladie résiduelle indétectable se maintient par la suite durant la poursuite du traitement avec le vénétoclax monothérapie et également

après l'arrêt du traitement et ce chez la plupart des patients du bras VenR (2). Au vu de l'ensemble des résultats présentés ci-dessus, il apparaît que ce régime de traitement d'une durée fixe de deux ans, sans chimiothérapie, associant vénétoclax et rituximab constitue pour les patients atteints de leucémie lymphoïde chronique en rechute ou réfractaire une option supplémentaire en cas de rechute à une première ligne de traitement*.

D'après les présentations et les publications de John F Seymour et Arnon P Kater lors de l'ASH 2018, San Diego 1-4 décembre ■

*Indications thérapeutiques

Venclyxto® en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur.

Venclyxto® en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC:

- en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un

inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou

- en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B.

Références

- 1 JF Seymour et al. N Engl J Med. 2018; 378: 1107-20. <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1713976>
- 2 AP Kater et al. J Clin Oncol 2019;37(4):269-277. <http://ascopubs.org/doi/full/10.1200/JCO.18.01580>
- 3 JF Seymour et al. Oral # 642. 59th ASH Annual Meeting. December 2019; San Diego, CA.

Abréviations

ASH: American Society of Hematology
BR: bendamustine-rituximab
del (17p): délétion 17p
HR: hazard ratio
IC: intervalle de confiance
LLC: leucémie lymphoïde chronique
MRD: minimal residual disease
NR: not reached
OS: overall survival
PFS: progression-free survival
TLS: tumor lysis syndrome
TP53: mutation TP53
VenR: vénétoclax-rituximab

Cette publication a été réalisée en collaboration avec la société AbbVie

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT:** Venclytix 10 / 50 / 100 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Venclytix 10 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de vénétoclax. Venclytix 50 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé pelliculé contient 50 mg de vénétoclax. Venclytix 100 mg, comprimés pelliculés: Chaque comprimé pelliculé contient 100 mg de vénétoclax. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé pelliculé (comprimé). Venclytix 10 mg, comprimé pelliculé: Comprimé rond biconvexe de couleur jaune clair de 6 mm de diamètre portant la mention «V» gravée sur une face et «10» sur l'autre face. Venclytix 50 mg, comprimé pelliculé: Comprimé ovale biconvexe de couleur beige de 14 mm de longueur sur 8 mm de largeur portant la mention «V» gravée sur une face et «50» sur l'autre face. Venclytix 100 mg, comprimé pelliculé: Comprimé ovale biconvexe de couleur jaune clair de 17,2 mm de longueur sur 9,5 mm de largeur portant la mention «V» gravée sur une face et «100» sur l'autre face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES:** Venclytix en association avec le rituximab est indiqué pour le traitement des patients adultes atteints d'une leucémie lymphoïde chronique (LLC) ayant reçu au moins un traitement antérieur. Venclytix en monothérapie est indiqué pour le traitement de la LLC: en présence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes inéligibles ou en échec à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B, ou en l'absence de délétion 17p ou de mutation TP53 chez les patients adultes en échec à la fois à une chimio-immunothérapie et à un inhibiteur du récepteur antigénique des cellules B. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION:** Le traitement par vénétoclax doit être instauré et surveillé par un médecin expérimenté dans l'utilisation des médicaments anticancéreux. **Posologie: Schéma de titration de dose.** La dose initiale est de 20 mg de vénétoclax une fois par jour pendant 7 jours. La dose doit être augmentée progressivement sur une période de 5 semaines jusqu'à la dose quotidienne de 400 mg, comme indiqué dans le Tableau 1. Tableau 1: Schéma de titration de dose

Semaine	Dose quotidienne de vénétoclax
1	20 mg
2	50 mg
3	100 mg
4	200 mg
5	400 mg

Le schéma de titration de dose sur 5 semaines est conçu pour diminuer progressivement la masse tumorale (réduction tumorale) et ainsi diminuer le risque de syndrome de lyse tumorale. **Dose post-titration pour le vénétoclax en association avec le rituximab.** La dose recommandée de vénétoclax en association avec le rituximab est de 400 mg une fois par jour (voir rubrique 5.1 pour les détails du schéma d'administration de l'association). Le rituximab doit être administré après que le patient ait terminé le schéma de titration de dose et qu'il ait reçu la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax pendant 7 jours. Le vénétoclax doit être pris pendant 24 mois à partir du Cycle 1 Jour 1 du rituximab (voir rubrique 5.1). **Dose post-titration pour le vénétoclax en monothérapie.** La dose recommandée de vénétoclax est de 400 mg une fois par jour. Le traitement doit être poursuivi jusqu'à progression de la maladie ou intolérance du patient. **Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale (SLT):** Le vénétoclax peut provoquer une réduction tumorale rapide et entraîner ainsi un risque de SLT pendant la phase de titration initiale de 5 semaines. Des modifications des électrolytes évocatrices d'un SLT nécessitant une prise en charge urgente peuvent survenir dès les 6 à 8 heures suivant la première dose de vénétoclax, et lors de chaque augmentation de dose. Le risque de SLT suit un continuum basé sur de nombreux facteurs, dont les comorbidités. Les patients ayant une masse tumorale importante [par exemple ganglion d'un diamètre ≥ 5 cm ou nombre élevé de lymphocytes circulants (≥ 25 x 10⁹/l)] ont un risque accru de SLT en début de traitement par vénétoclax. La diminution de la fonction rénale (clearance de la créatinine [ClCr] < 80 ml/min) augmente encore ce risque. Le risque peut diminuer au fur et à mesure que la masse tumorale diminue avec le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.4). Avant l'instauration du traitement par vénétoclax, une évaluation de la masse tumorale, incluant un examen radiologique (par exemple TDM), doit être réalisée chez tous les patients. Les paramètres biochimiques sanguins (potassium, acide urique, phosphore, calcium et créatinine) doivent être évalués, et les anomalies préexistantes corrigées. Les mesures prophylactiques présentées ci-dessous doivent être suivies. Des mesures plus intensives doivent être mises en place lorsque le risque global augmente. **Hydratation:** Les patients doivent être suffisamment hydratés au cours de la phase de titration de dose afin de réduire le risque de SLT. Il doit être demandé aux patients de boire suffisamment d'eau pendant toute la phase de titration en commençant 2 jours avant la première dose. Il doit être en particulier demandé aux patients de boire 1,5 à 2,0 L d'eau par jour, en commençant deux jours avant la première dose et deux jours avant chaque augmentation de dose. Des solutés intraveineux doivent être administrés s'ils sont indiqués en fonction du risque global de SLT, ou chez les patients qui ne peuvent pas maintenir un niveau d'hydratation suffisant par voie orale. **Agents hypo-uricémiants:** Des agents hypo-uricémiants doivent être administrés 2 à 3 jours avant le début du traitement par vénétoclax chez les patients ayant un taux d'acide urique élevé ou présentant un risque de SLT. Leur administration peut être poursuivie pendant la phase de titration de dose. **Analyses biologiques:** Pré-dose: Chez tous les patients, les paramètres biochimiques sanguins doivent être mesurés avant la première dose pour évaluer la fonction rénale et corriger les anomalies préexistantes. Les paramètres biochimiques sanguins doivent être évalués à nouveau avant chaque augmentation de dose pendant la phase de titration de dose. Post-dose: Chez les patients à risque de SLT, les paramètres biochimiques sanguins doivent être contrôlés 6 à 8 heures, et 24 heures après la première dose de vénétoclax. Les anomalies électrolytiques doivent être aussitôt corrigées. La dose suivante de vénétoclax ne doit être administrée que lorsque les résultats des paramètres biochimiques sanguins à 24 heures ont été évalués. Le même calendrier de surveillance doit être suivi à l'instauration de la dose de 50 mg, puis pour les patients toujours considérés comme des patients à risque, lors des augmentations de dose. **Hospitalisation:** En fonction de l'évaluation par le médecin, certains patients, en particulier ceux qui présentent un risque plus élevé de SLT, peuvent nécessiter une hospitalisation le jour de la première dose de vénétoclax pour mettre en place une prophylaxie et une surveillance plus intensives pendant les 24 premières heures (voir rubrique 4.8). Une hospitalisation doit être envisagée à chaque augmentation de dose en fonction du risque réévalué. **Modifications posologiques en cas de syndrome de lyse tumorale:** Si un patient présente des modifications des paramètres biochimiques sanguins évocatrices d'un SLT, l'administration de la dose de vénétoclax du lendemain doit être suspendue. En cas de résolution dans les 24 à 48 heures suivant la dernière dose, le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose. En cas d'événements de SLT clinique ou de modifications des paramètres biochimiques sanguins persistant plus de 48 heures avant leur résolution, le traitement doit être repris à une dose réduite (voir Tableau 2). Lors de la reprise du traitement après une interruption liée à un SLT, les instructions pour la prophylaxie du SLT doivent être suivies (voir «Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale» ci-dessus). **Modifications posologiques en cas d'autres toxicités:** Le traitement par Venclytix doit être suspendu en cas de toxicités non hématologiques de grade 3 ou 4, de neutropénie de grade 3 ou 4 avec infection ou fièvre, ou de toxicités hématologiques de grade 4, à l'exception d'une lymphopénie. Après résolution de la toxicité (retour à un grade 1 ou à la valeur initiale), le traitement par vénétoclax peut être repris à la même dose. En cas de réapparition de la toxicité et pour toutes les nouvelles toxicités survenues, les recommandations de réduction de dose présentées dans le Tableau 2 doivent être suivies lors de la reprise du traitement par vénétoclax après la résolution. Une réduction de dose plus importante peut être effectuée selon l'appréciation du médecin. Chez les patients nécessitant une réduction de dose pouvant aboutir à une dose inférieure à 100 mg pendant plus de deux semaines, l'arrêt du traitement par vénétoclax doit être envisagé. Tableau 2: Modification de la dose en cas de SLT ou d'autres toxicités

Dose au moment de l'interruption (mg)	Dose à la reprise du traitement (mga)
400	300
300	200
200	100
100	50
50	20
20	10
* La dose modifiée doit être poursuivie pendant une semaine avant d'être augmentée.	

Chez les patients dont le traitement a été interrompu pendant plus d'une semaine au cours des 5 premières semaines de titration de dose, ou pendant plus de deux semaines après la fin de la phase de titration de dose, le risque de SLT doit être réévalué afin de déterminer s'il est nécessaire de reprendre le traitement à une dose réduite (par exemple, certains ou tous les paliers de la phase de titration ; voir Tableau 2). **Modifications de la dose en cas d'administration avec des inhibiteurs du CYP3A:** L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP3A augmente l'exposition au vénétoclax et peut accroître le risque de SLT en début de traitement et pendant la phase de titration de dose ainsi que le risque d'autres toxicités (voir rubrique 4.5). **Début du traitement et phase de titration:** L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose est contre-indiquée (voir rubriques 4.3, 4.4 et 4.5). L'administration concomitante de vénétoclax avec des inhibiteurs modérés du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose doit être évitée. D'autres options thérapeutiques doivent être envisagées. Si l'administration d'un inhibiteur modéré du CYP3A est nécessaire, la dose initiale de vénétoclax et les doses de la phase de titration doivent être réduites d'au moins 50 %. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Après la fin de la phase de titration:** Chez les patients qui reçoivent une dose quotidienne stable de Venclytix, la dose de vénétoclax doit être réduite de 50 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs modérés du CYP3A et de 75 % en cas d'administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A. Les patients doivent être surveillés plus étroitement pour détecter des signes de toxicité et un nouvel ajustement posologique peut s'avérer nécessaire. La dose de vénétoclax qui était administrée avant l'instauration du traitement par l'inhibiteur

du CYP3A doit être reprise 2 à 3 jours après l'arrêt de l'inhibiteur (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Dose oubliée:** En cas d'oubli d'une dose de vénétoclax, dans les 8 heures suivant l'heure habituelle de la prise, le patient doit prendre la dose oubliée le plus tôt possible le même jour. Si le délai écoulé est de plus de 8 heures, le patient ne doit pas prendre la dose oubliée et doit reprendre le schéma d'administration habituel le lendemain. En cas de vomissements après l'administration, le patient ne doit pas prendre de dose supplémentaire le même jour. La prochaine dose prescrite doit être prise à l'heure habituelle le lendemain. **Populations particulières: Sujets âgés:** Aucun ajustement posologique spécifique n'est nécessaire chez les patients âgés (≥ 65 ans) (voir rubrique 5.1). **Insuffisance rénale:** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr ≥ 30 ml/min et < 90 ml/min) (voir rubrique 5.2). Chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale (ClCr < 80 ml/min), une prophylaxie et une surveillance plus intensives peuvent être nécessaires pour réduire le risque de SLT lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir «Prophylaxie du syndrome de lyse tumorale» ci-dessus). La sécurité chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou dialysés n'a pas été établie ; la dose recommandée chez ces patients n'a pas été déterminée. Le vénétoclax ne doit être administré que chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère que si les bénéfices du traitement l'emportent sur le risque encouru. Ces patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité en raison du risque accru de SLT (voir rubrique 4.4). **Insuffisance hépatique:** Aucun ajustement posologique n'est recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Les patients présentant une insuffisance hépatique modérée doivent être surveillés plus étroitement afin de détecter tout signe de toxicité lors de l'instauration du traitement et au cours de la phase de titration de dose (voir rubrique 4.8). La sécurité chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été établie ; l'administration de vénétoclax chez ces patients n'est pas recommandée. **Population pédiatrique:** La sécurité et l'efficacité de vénétoclax chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration:** Venclytix comprimé pelliculé doit être administré par voie orale. Les patients doivent avoir les comprimés entiers avec de l'eau, à peu près à la même heure chaque jour. Les comprimés doivent être pris au cours d'un repas afin d'éviter le risque de diminution de l'efficacité (voir rubrique 5.2). Les comprimés ne doivent pas être croqués, écrasés ou cassés avant d'être avalés. Au cours de la phase de titration de dose, le vénétoclax doit être pris le matin pour faciliter la surveillance des valeurs biologiques. La consommation de produits à base de pamplemousse, d'oranges amères et de carambole doit être évitée pendant le traitement par vénétoclax (voir rubrique 4.5). **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A en début de traitement et pendant la phase de titration de dose (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Effets indésirables:** **Résumé du profil de tolérance:** Le profil global de tolérance de Venclytix est basé sur les données de 546 patients atteints de LLC traités par le vénétoclax en association avec le rituximab ou en monothérapie dans les études cliniques. L'analyse de tolérance a inclus les patients d'une étude clinique de phase III (MURANO), de deux études cliniques de phase II (M13-982 et M14-032) et d'une étude clinique de phase I (M12-175). L'étude MURANO était une étude contrôlée, randomisée, dans laquelle 194 patients atteints de LLC préalablement traités ont reçu le vénétoclax en association avec le rituximab. Dans les études de phase II et l'étude de phase I, 352 patients atteints de LLC préalablement traités, dont 212 patients porteurs de la délétion 17p et 146 patients en échec d'un traitement par un inhibiteur des voies de signalisation du récepteur antigénique des cellules B, ont été traités par vénétoclax en monothérapie (voir rubrique 5.1). Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) tous grades confondus survenant chez les patients ayant reçu du vénétoclax dans l'étude en association avec le rituximab étaient: neutropénie, diarrhée et infection des voies respiratoires supérieures. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables les plus fréquents étaient: neutropénie/diminution du nombre de neutrophiles, diarrhée, nausées, anémie, fatigue et infection des voies respiratoires supérieures. Les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2%) chez les patients ayant reçu du vénétoclax en association avec le rituximab étaient: pneumonie, neutropénie fébrile et SLT. Dans les études en monothérapie, les effets indésirables graves les plus fréquemment rapportés (≥ 2%) étaient: pneumonie et neutropénie fébrile. **Tableau des effets indésirables:** Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Venclytix sont récapitulées dans le Tableau 3. Les effets indésirables sont présentés ci-dessous par classe de systèmes d'organes MedDRA et par fréquence. Les fréquences sont définies comme: 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). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Tableau 3: Effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LLC traités par vénétoclax: **Classe de systèmes d'organes / Fréquence (tous grades) / Effets indésirables. Infections et infestations:** Très fréquent: Pneumonie, Infection des voies respiratoires supérieures; Fréquent: Septicémie, Infection urinaire; **Grade ≥ 3*:** Fréquent: Septicémie, Pneumonie, Infection urinaire, Infection des voies respiratoires supérieures; **Affections hématologiques et du système lymphatique:** Très fréquent: Neutropénie, Anémie, Lymphopénie; Fréquent: Neutropénie fébrile; **Grade ≥ 3*:** Très fréquent: Neutropénie, Anémie; Fréquent: Neutropénie fébrile, Lymphopénie; **Troubles du métabolisme et de la nutrition:** Très fréquent: Hyperkaliémie, Hyperphosphatémie, Hypocalcémie; Fréquent: Syndrome de lyse tumorale, Hyperuricémie; **Grade ≥ 3*:** Fréquent: Syndrome de lyse tumorale, Hyperkaliémie, Hyperphosphatémie, Hypocalcémie; Peu fréquent: Hyperuricémie; **Affections gastro-intestinales:** Très fréquent: Diarrhée, Vomissements, Nausées, Constipation; **Grade ≥ 3*:** Fréquent: Diarrhée, Vomissements, Nausées; Peu fréquent: Constipation; **Troubles généraux et anomalies au site d'administration:** Très fréquent: Fatigue; **Grade ≥ 3*:** Fréquent: Fatigue; **Investigations:** Fréquent: Créatininémie augmentée; **Grade ≥ 3*:** Peu fréquent: Créatininémie augmentée. A Seule la fréquence la plus élevée observée dans les études est rapportée (sur la base des études MURANO, M13-982, M14-032 et M12-175). **Arrêt du traitement et réductions de dose en raison d'effets indésirables:** Des arrêts du traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportés chez 16 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO. Dans les études du vénétoclax en monothérapie, 9 % des patients ont arrêté le traitement en raison d'effets indésirables. Des réductions posologiques en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 15 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab dans l'étude MURANO et chez 14 % des patients traités par vénétoclax dans les études en monothérapie. Dans l'étude MURANO, des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables ont été rapportées chez 71 % des patients traités par l'association du vénétoclax et du rituximab, l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'interruption du traitement par vénétoclax était la neutropénie (43 %). Dans les études en monothérapie avec le vénétoclax, des interruptions de traitement dōs à des effets indésirables ont été observées chez 40 % des patients; l'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné une interruption de traitement était la neutropénie (5%). **Description de certains effets indésirables: Syndrome de lyse tumorale:** Le syndrome de lyse tumorale est un risque identifié important au début du traitement par vénétoclax. Dans les premières études de recherche de dose de phase I, dans lesquelles la phase de titration de dose était plus courte (2 à 3 semaines) et la dose initiale plus élevée, l'incidence du SLT a été de 13 % (10/77 ; 5 SLT biologiques, 5 SLT cliniques), avec deux événements fatals et trois événements d'insuffisance rénale aiguë, dont un nécessitant la mise sous dialyse. Le risque de SLT a été réduit après révision du schéma posologique et modification des mesures de prophylaxie et de surveillance. Dans les études cliniques de vénétoclax, les patients ayant un ganglion mesurable ≥ 10 cm ou les patients ayant un nombre de lymphocytes circulants ≥ 25 x 10⁹/l et un ganglion mesurable ≤ 5 cm étaient hospitalisés afin de permettre une hydratation et une surveillance plus intensives le premier jour d'administration des doses de 50 mg et 50 mg pendant la phase de titration de dose (voir rubrique 4.2). Chez 168 patients atteints de LLC commençant le traitement à une dose quotidienne de 20 mg, avec augmentation sur 5 semaines jusqu'à une dose quotidienne de 400 mg dans les études M13-982 et M14-032, le taux de SLT a été de 2 %. Tous étaient des SLT biologiques (anomalies biologiques qui répondaient à au moins deux des critères suivants dans les 24 heures consécutives: potassium > 6 mmol/l, acide urique > 476 μmol/l, calcium < 1,75 mmol/l ou phosphore > 1,5 mmol/l; ou rapportées comme manifestation de SLT) et sont survenus chez des patients qui avaient un ou plusieurs ganglions ≥ 5 cm ou un nombre de lymphocytes circulants ≥ 25 x 10⁹/l. Il n'a pas été observé de SLT avec des conséquences cliniques telles qu'une insuffisance rénale aiguë, des arythmies ou une mort subite et/ou des crises convulsives chez ces patients. Tous les patients avaient une ClCr ≥ 50 ml/min. Dans l'étude de phase III, randomisée, en ouvert (MURANO), l'incidence de SLT a été de 3 % (6/194) chez les patients traités par vénétoclax + rituximab. Après l'inclusion de 77/389 patients dans l'étude, le protocole a été amendé afin d'intégrer les mesures actuelles de prophylaxie et de surveillance du SLT décrites dans Posologie (voir rubrique 4.2). Tous les événements de SLT sont survenus pendant la phase de titration de dose du vénétoclax et se sont résolus dans les deux jours. Les six patients ont terminé la phase de titration de dose et atteint la dose quotidienne recommandée de 400 mg de vénétoclax. Aucun cas de SLT clinique n'a été observé chez les patients ayant suivi le schéma de titration de dose actuel de 5 semaines et les mesures de prophylaxie et de surveillance du SLT (voir rubrique 4.2). Les taux d'anomalies biologiques de grade ≥ 3 pertinentes pour le SLT étaient: hyperkaliémie 1 %, hyperphosphatémie 1 % et hyperuricémie 1 %. **Neutropénie:** La neutropénie est un risque identifié du traitement par Venclytix. Dans l'étude MURANO, une neutropénie a été rapportée chez 61 % (tous grades) des patients du bras vénétoclax + rituximab. Quarante-trois pour cent des patients traités par vénétoclax + rituximab ont dû interrompre le traitement et 3 % des patients ont arrêté le vénétoclax en raison d'une neutropénie. Une neutropénie de grade 3 a été rapportée chez 32 % des patients et une neutropénie de grade 4 chez 26 % des patients. La durée médiane de neutropénie de grade 3 ou 4 était de 8 jours (intervalle: 1-712 jours). Avec le traitement par vénétoclax + rituximab, une neutropénie fébrile a été rapportée chez 4 % des patients, des infections de grade ≥ 3 chez 18 % et des infections graves chez 21 % des patients. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance EUROSATION II Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmps.be; e-mail: adversedrugreactions@afgp.afmps.be; Luxembourg: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny – Allée Marconi, 1-2120 Luxembourg. Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Allemagne. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ:** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 comprimés), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 comprimés), EU/1/16/1138/005 (100 mg, 7 comprimés), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 comprimés), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) comprimés) **DATE DEMISE À JOUR DU TEXTE:** 12/2018. Sur prescription médicale. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

Testarzon®

APPLY THE POWER

REMBOURSÉ
AU TAUX
NORMAL DE
80%

TESTARZON 20 mg/g
transdermal gel
PP: € 49,71

A NOVEL 2% TESTOSTERONE FORMULATION FOR THE TREATMENT OF MALE HYPOGONADISM¹



F.A.S.T.
FORMULATION^{1,2}

HANDS-FREE
SHOULDER APPLICATION³

REDUCED RISK OF
SECONDARY EXPOSURE³

SMALLEST
GEL VOLUME^{1,4}

23 mg testosterone (1,15 g gel)	46 mg testosterone (2,30 g gel)	69 mg testosterone (3,45 g gel)
1 PUMP	2 PUMPS	3 PUMPS

Recommended daily dose of Testarzon⁴

Testim 50 mg gel is no longer available.

FERRING
PHARMACEUTICALS

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Testarzon 20 mg/g gel transdermique. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Un gramme de gel contient 20 mg de testostérone. Une seule action sur la pompe délivre 1,15 g (1,25 ml) de gel, équivalent à 23 mg de testostérone. Excipient à effet notoire : Un gramme de gel contient 0,2 g de propylène glycol. Liste des excipients : éthanol (96%); eau, purifiée; propylène glycol (E 1520); diéthylène glycol monoéthyl éther; carbomère 980; tromamine; édétate disodique. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Gel transdermique. Gel homogène, translucide à légèrement opalescent. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme chez les hommes adultes quand le déficit en testostérone a été confirmé par des caractéristiques cliniques et des tests biochimiques. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** Hommes adultes : La dose initiale recommandée de Testarzon est de 23 mg de testostérone une fois par jour (soit 1 action sur la pompe). Pour garantir un dosage correct, le taux sérique de testostérone doit être mesuré régulièrement et la dose doit être titrée pour préserver le taux sérique de testostérone eugonadique (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP)). Le taux sérique de testostérone doit être mesuré 2 à 4 heures après l'administration environ 14 jours et 35 jours après le début du traitement ou après l'ajustement de la dose. Si le taux sérique de testostérone est inférieur à 17,3 nmol/l (500 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être augmentée d'une seule action sur la pompe. Si le taux sérique de testostérone dépasse 36,4 nmol/l (1050 ng/dl), la dose quotidienne de Testarzon peut être réduite d'une seule action sur la pompe. La titration de la dose s'appuiera sur le taux sérique de testostérone et sur la présence de signes cliniques et de symptômes liés à un déficit en testostérone. **Sujets âgés :** Dose identique que pour les adultes. Cependant, il devrait être pris en compte que le taux physiologique de testostérone diminue avec l'âge (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). **Dose maximale recommandée :** La dose maximale recommandée est de 69 mg de testostérone par jour, équivalent à trois actions sur la pompe. **Patients souffrant d'une insuffisance rénale et hépatique :** Aucune étude spécifique n'a été réalisée pour démontrer l'efficacité et la sécurité de ce médicament chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale ou hépatique. Par conséquent, le traitement substitutif par testostérone doit être instauré avec précaution chez ces patients (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). Après un traitement par Testarzon, le taux de testostérone est similaire chez des sujets souffrant d'une insuffisance rénale légère ou modérée et chez des sujets ayant une fonction rénale normale (voir la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" dans le RCP). **Femmes :** Testarzon n'est pas indiqué chez la femme. **Population pédiatrique :** Testarzon n'est pas indiqué chez l'enfant. Aucune évaluation clinique n'a été réalisée chez l'homme de moins de 18 ans. **Mode d'administration :** Voie transdermique. Testarzon est un gel qui doit être appliqué sur le bras supérieur et sur l'épaule à l'aide de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients de ne pas appliquer Testarzon avec les doigts ou les mains. **Amorçage d'une nouvelle pompe :** Pour garantir un dosage correct, il faut indiquer aux patients d'amorcer chaque nouvelle pompe avant la première utilisation en enfonceant complètement la tête de la pompe au-dessus d'un mouchoir en papier jusqu'à ce que du gel apparaisse. Éliminez le gel initial et la quantité issue de deux actions supplémentaires sur la pompe. Jetez ensuite soigneusement le mouchoir en papier utilisé. **Application :** Testarzon doit être appliqué une fois par jour, environ au même moment de la journée, de préférence le matin, sur une peau propre, sèche et intacte du bras supérieur et de l'épaule à l'aide de l'applicateur. Une quantité inférieure de testostérone sera délivrée si Testarzon est appliqué sur l'abdomen ou la cuisse. Il n'est donc pas recommandé de changer de site d'application (voir la rubrique "Propriétés pharmacocinétiques" dans le RCP). Pour appliquer le gel après avoir enlevé le capuchon de l'applicateur, la tête de la pompe doit être complètement enfoncée au-dessus de la tête de l'applicateur. Il faut indiquer aux patients d'effectuer une seule action sur la pompe à la fois sur l'applicateur. L'applicateur doit être utilisé pour étaler le gel uniformément sur la surface maximale d'un seul bras supérieur et d'une seule épaule en s'assurant de ne pas mettre de gel sur les mains. Si plus d'une action sur la pompe est requise pour atteindre la dose quotidienne, l'opération sera répétée sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. **Dose :** 23 mg (enfoncer la pompe une fois) ; **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Dose :** 46 mg (enfoncer la pompe deux fois) ; **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. Dose :** 69 mg (enfoncer la pompe trois fois) ; **Mode d'application :** Appliquez la dose d'une seule action sur la pompe sur le bras supérieur et l'épaule. **Répétez l'opération pour appliquer la deuxième dose d'une action sur la pompe sur l'autre bras supérieur et l'autre épaule. Répétez l'opération à nouveau pour appliquer la troisième dose d'une action sur la pompe sur le bras supérieur initial et l'épaule initiale. Nettoyage de l'applicateur :** Après l'utilisation, l'applicateur doit être nettoyé avec un mouchoir et le capuchon de protection doit être remis sur la tête de l'applicateur. Le mouchoir en papier utilisé doit être jeté soigneusement et le produit doit être conservé en sécurité hors de la portée des enfants. **Après l'application :** Si le gel est entré en contact avec les mains pendant l'application, il faut instruire les patients de se laver les mains à l'eau et au savon immédiatement après l'application de Testarzon. Il faut conseiller aux patients de laisser complètement sécher le site d'application avant de s'habiller. Il faut conseiller aux patients de respecter un délai d'au moins 2 heures avant de se doucher, de nager ou de se baigner pour éviter une réduction de l'absorption de testostérone (voir la rubrique "Mises en garde spéciales et précautions d'emploi" dans le RCP). Portez des vêtements recouvrant le site d'application tout le temps pour éviter un transfert accidentel à d'autres personnes. **CONTRE-INDICATIONS :** Hypersensibilité à la substance active, au propylène glycol ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique ci-dessus "Composition qualitative et quantitative". Carcinome du sein ou de la prostate, connue ou suspectée. **EFFETS INDÉSIRABLES :** a. **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 durant jusqu'à 9 mois ont été des réactions au site d'application (4%), incluant : rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée. La plupart de ces effets indésirables était de sévérité légère à modérée. b. **Tableau résumant les effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés dans des essais cliniques de phase 2 et phase 3 avec Testarzon sont énoncés dans le tableau ci-dessous. Tous les effets indésirables rapportés avec un lien suspecté sont répertoriés par classe et selon la fréquence suivante : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). **Effets indésirables liés à Testarzon et rapportés lors des essais cliniques dans plus d'un cas (n = 379). Classe de systèmes d'organes MedDRA :** Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$). Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : réaction au site d'application (incluant rash, érythème, prurit, dermatite, sécheresse et irritation cutanée). Investigations : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : triglycérides sanguins augmentés/hypertriglycémie, PSA augmenté, hémocritique augmenté. Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : hémoglobine augmentée. Affections vasculaires : Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : hypertension. Affections du système nerveux : Peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : maux de tête. Sur base de la littérature et de rapports spontanés avec les gels de testostérone, d'autres effets indésirables connus sont inclus dans le tableau ci-dessous : Classe de systèmes d'organes MedDRA : Effets indésirables – terme préféré. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique : polyglobulie, anémie. Affections psychiatriques : insomnie, dépression, anxiété, agression, nervosité, hostilité. Affections du système nerveux : maux de tête, étourdissements, paresthésie. Affections vasculaires : bouffées de chaleur (vasodilatation), thrombose veineuse profonde. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : dyspnée, apnée du sommeil. Affections gastro-intestinales : nausée. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : diverses réactions cutanées peuvent apparaître, incluant acné, séborrhée et calvitie (alopécie), sécrétion de sueur, hypertrichose. Affections musculo-squelettiques et systémiques : douleur musculo-squelettique, crampes musculaires. Affections du rein et des voies urinaires : perturbation de la miction, obstruction des voies urinaires. Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie, érection augmentée, trouble testiculaire, oligospermie, hyperplasie bénigne de la prostate, modifications de la libido (une thérapie incluant de hautes doses de préparations à base de testostérone perturbe ou limite souvent la spermatogenèse de façon réversible, avec une diminution de la taille des testicules; dans des rares cas, un traitement substitutif par testostérone d'un hypogonadisme peut entraîner des érections prolongées et douloureuses (priapisme), anomalies de la prostate et cancer de la prostate*). Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, malaise, réaction au site d'application. Une haute dose ou une administration prolongée de testostérone augmente occasionnellement la fréquence de rétention de fluide et d'œdème; des réactions d'hypersensibilité peuvent apparaître. Investigations : prise de poids, PSA élevé, hémocritique augmenté, numération des globules rouges augmentée ou hémoglobine augmentée. Troubles du métabolisme et de la nutrition : modifications de l'équilibre électrolytique (rétention de sodium, de chlorure, de potassium, de calcium, de phosphate inorganique et de liquide) en cas de dose élevée et/ou de traitement prolongé. Affections hépatobiliaires : icteré et tests hépatiques anormaux. * Les données sur le risque de cancer de la prostate lié à un traitement par testostérone sont peu concluantes. En raison de l'alcool présent dans le produit, des applications fréquentes sur la peau peuvent causer de l'irritation et de la sécheresse cutanée. **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 : Centre Régional de Pharmacovigilance de Lorraine, 29 avenue du Maréchal de Lattre de Tassigny, CO 60034, F-54035 Nancy cedex. fax : +33 3 83 32 33 44 – e-mail : crpv@chu-nancy.fr – site internet : www.ansm.sante.fr ou/et : Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi, Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg. fax : +352 2479 5615 – tél. : +352 2478 5593 – site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Ferring N.V., Capucienlaan 93C, B-9300 Aalst. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** BE526613. **MODE DE DÉLIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE D'APPROBATION :** 03/2018.

RCP Testim 50 mg gel: <http://bijsluiters.fagg-afmps.be/Download/LeafletServlet?id=102131>

TSV/2642/2018/EB(e)1ja - Février 2019

Cardiologie 2019

7^{ème} édition

Des guidelines à la pratique



Nouveautés dans la prise en charge de l'HTA résistante

D'après une présentation du Professeur Alexandre Persu.

Malgré un large arsenal thérapeutique, le taux de contrôle de l'hypertension reste médiocre en raison d'un dépistage insuffisant, d'une mauvaise adhérence au traitement mais également de la problématique de l'hypertension artérielle résistante.

Caroline Vrancken

L'hypertension artérielle résistante

L'hypertension est définie comme étant résistante au traitement lorsque la dose optimale de la trithérapie classiquement recommandée ne parvient pas à abaisser la pression artérielle systolique à moins de 140 mmHg et la pression artérielle diastolique à moins de 90 mmHg. Par ailleurs, le caractère résistant de l'hypertension doit avoir été démontré par MAPA ou par me-

sure de la pression artérielle à domicile. Enfin, il faut avoir exclu les causes de pseudo-résistance (essentiellement une mauvaise compliance) et l'hypertension secondaire.

Dénervation rénale sympathique par voie endovasculaire

La dénervation rénale par voie endovasculaire est une technique invasive qui consiste à interrompre par

radiofréquence (ou par d'autres nouvelles approches) le trajet des nerfs afférents et efférents situés autour de l'artère rénale, afin d'empêcher l'hyperactivité sympathique, vraisemblablement impliquée dans de nombreuses formes d'HTA particulièrement sévère.

Cette technique, comme tant d'autres, a suivi la courbe d'une hypothèse intéressante, avec des résultats spectaculaires lors d'études non contrôlées (Figure 1). Cependant, ces études présentaient une méthodologie erronée, ce qui a conduit les Américains à initier l'étude Symplicity HTN-3. Il s'agissait d'une étude *sham control*, avec un bon design, mais qui impliquait beaucoup de centres américains dont certains n'avaient que très peu ou pas fait de dénervation rénale auparavant. L'étude a montré une diminution de la pression artérielle après dénervation, mais celle-ci était plutôt basse et non significative par rapport au groupe *sham control* ce qui a conduit à un désintérêt excessif du corps médical pour cette technique.

A l'heure actuelle, la dénervation rénale connaît un regain d'intérêt chez des patients mieux ciblés, avec des protocoles bien menés. L'étude DENERHTN a montré un bénéfice global modéré significatif mais une grande variabilité de réponses.

Des groupes aux USA et en Europe se sont réunis pour déterminer les critères d'évaluation d'un traitement interventionnel. Le message principal est que tout nouvel appareil devait être évalué dans une étude *sham control* avec deux types de protocoles, respectivement chez des hypertendus apparemment résistants et chez des patients souffrant d'HTA moins sévère chez qui le traitement est interrompu ou chez des patients naïfs. Ceci a conduit à la 2^{ème} génération d'études qui respectent ces principes, avec les études SPYRAL HTN-OFF MED, SPYRAL HTN-ON MED et l'étude RADIANCE-HTN SOLO. Les résultats de ces études sont assez similaires: toutes démontrent un bénéfice de l'ordre de 6 à 7 mmHg. Dans les études menées chez des patients naïfs, on retrouve toujours une grande variabilité de réponse ce qui souligne l'importance d'évaluer les bons répondeurs (un tiers des patients répondent de manière importante). Actuellement, la recherche se poursuit dans la dénervation rénale mais d'autres approches ont été proposées, dont la stimulation électrique des barorécepteurs.

Le Professeur Persu conclut «Ce qui est important c'est que toutes ces techniques doivent passer sous les fourches caudines d'études qui suivent une méthodologie correcte. C'est ça la vraie leçon de la dénervation. La méthode reste très importante.»

Importance de l'aspect psychologique

Les patients atteints d'hypertension résistante au traitement (a-TRH) adhèrent souvent mal au traitement mé-

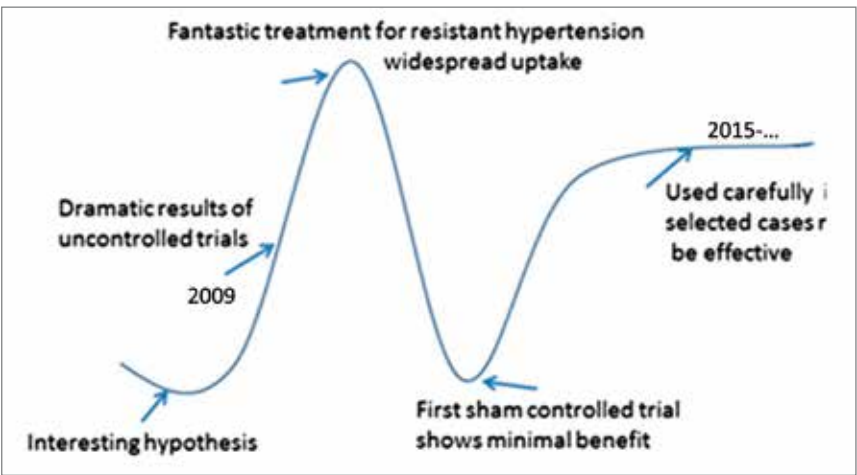


Figure 1: étapes dans le développement de la dénervation rénale.

dicamenteux et ont des antécédents personnels et un profil psychologique inhabituels.

Parmi les candidats à la dénervation rénale, on retrouve notamment des patients avec des problèmes familiaux et personnels majeurs (femme battue, addiction à la drogue d'un enfant, abus dans la famille, syndrome de stress post-traumatique (génocide, torture, etc.)), des patients qui collaborent en début de traitement et qui disparaissent ensuite sans aucune

«Toutes ces techniques doivent passer sous les fourches caudines d'études qui suivent une méthodologie correcte.»
PR ALEXANDRE PERSU

explication, des patients qui ont de nombreuses plaintes et qui ont une addiction aux anti-douleurs, des patients qui présentent une alternance entre des valeurs de la pression ar-

Variables	Adherence (r)	p-value
Women	-0.448	0.007
Number of drugs/ day	-0.352	0.038
Education level	0.399	0.018
Emergency room (12 months)	-0.564	<0.001
Somatization (BSI)	-0.496	0.004
Difficulty describing feelings (TAS)	-0.355	0.043
Expressive suppression (ERQ)	-0.399	0.022
Putting into perspective (CERQ)	0.356	0.042
Number of traumatic events	-0.521	0.010
Stress related to traumatic events	-0.525	0.009

Figure 2: corrélations entre l'adhérence au traitement en fonction de données de base et de facteurs psychologiques. D'après Petit et al., Blood Pressure 2018; 27: 358-367.

térielle normales et élevées, des patients dont la pression se normalise une fois la dénervation rénale programmée.

Ces observations soulèvent bien évidemment la question de l'adhérence au traitement mais également celle de l'impact des problèmes psychologiques qui pourraient affecter l'adhérence mais aussi l'HTA elle-même et donc contribuer à la résistance aux traitements.

Le profil psychologique des patients atteints d'a-TRH a été étudié par une équipe de l'UCL. Leurs résultats ont été publiés en 2018 dans *Blood Pressure*.

L'étude a été menée chez 35 patients présentant un profil assez proche de celui des patients dans les études sur la dénervation: patient aux alentours de la cinquantaine, en surpoids proche de l'obésité, avec une tension systolique de 180 mmHg au cabinet et 160 mmHg en mesure ambulatoire, malgré la prescription de 8 médicaments.

L'adhérence au traitement a été évaluée à l'aide de dosages des médicaments dans les urines. La résistance aux médicaments a été évaluée par la tension artérielle ambulatoire de 24 heures ajustée en fonction du nombre d'antihypertenseurs et de l'observance au traitement.

Le profil psychologique a été évalué à l'aide d'un large éventail de questionnaires validés.

Les résultats ont montré que seul un tiers des patients prenaient tous leurs médicaments et un tiers des patients n'en prenaient aucun. Des corrélations ont été effectuées entre un certain nombre de données de base, les facteurs psychologiques et l'adhérence au traitement (Figure 2).

Variables	Systolic BP, r (p-value) *	Diastolic BP, r (p-value) *
Self-blame (CERQ)	.497 (.005)	.419 (.021)
Catastrophizing (CERQ)	.458 (.011)	.386 (.035)
Other-blame (CERQ)	.414 (.023)	.415 (.023)
Global non-adaptative strategies (CERQ)	.536 (.002)	.443 (.014)
Emotional blunting (PDS)	.652 (.001)	.564 (.008)

Figure 3: corrélations entre la résistance au traitement et les facteurs psychologiques. D'après Petit et al., *Blood Pressure* 2018; 27:358-367.

* ajusté en fonction du niveau d'adhérence et du nombre d'antihypertenseurs.

Le Professeur Persu conclut que l'hypertension résistante vraie est rare et la symbolise sous forme d'un triangle.

Dans l'analyse de régression, les prédicteurs indépendants d'une mauvaise adhérence au traitement (admission récente à l'hôpital pour hypertension, capacité moindre de mettre les choses en perspective face à des événements négatifs et une plus grande tendance à la somatisation) représentaient 51% de la variabilité de l'adhésion au traitement.

Les prédicteurs indépendants de la résistance au traitement étaient un recours accru aux stratégies consistant à blâmer les autres et soi-même, ce qui explique 37% de la variabilité de la résistance au traitement médicamenteux (Figure 3).

Les auteurs ont conclu que 70% des patients étaient partiellement ou complètement non-adhérents au traitement mais que cette non-adhérence n'expliquait pas totalement la résistance. Il y avait tout de même de vrais résistants. Les patients non-adhérents et les vrais résistants étaient manifes-

tement associés à des profils psychologiques différents.

L'évaluation de l'adhérence et du profil psychologique devraient donc être considérés dans l'évaluation des patients très réfractaires avant d'envisager une dénervation rénale ou d'autres manipulations invasives ou d'autres thérapies médicamenteuses exceptionnelles.

Le Professeur Persu conclut que l'hypertension résistante vraie est rare et la symbolise sous forme d'un triangle «Les différents angles correspondent respectivement à la vraie HTA résistante, souvent liée à l'existence d'atteinte d'organes, aux patients non-adhérents qui ne croient pas forcément aux médicaments, parfois il s'agit de non-adhérence intentionnelle, d'où l'importance des techniques d'évaluation directe de l'adhérence, et enfin le profil psychologique du patient qui peut jouer tant sur le comportement d'adhérence que sur la vraie résistance. Et donc, il faut penser, lors de la prise en charge de ces patients, aux trois angles de ce triangle pour faire quelque chose d'efficace, dans un esprit multidisciplinaire, en collaboration avec le généraliste et différents spécialistes.» ■

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/20 mg comprimés, Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/40 mg comprimés, Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/80 mg comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 20 mg de simvastatine , Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 40 mg de simvastatine, Chaque comprimé contient 10 mg d'ézétimibe et 80 mg de simvastatine. **Excipient à effet notoire** : Chaque comprimé de 10 mg/20 mg contient 147,71 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de 10 mg/40 mg contient 305,42 mg de lactose monohydraté. Chaque comprimé de 10 mg/80 mg contient 620,84 mg de lactose monohydraté. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé. Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/20 mg comprimés : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, d'environ 11 mm de longueur et 6,5 mm de largeur, portant les inscriptions en creux « M » sur une face et « ES2 » sur l'autre face. Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/40 mg comprimés : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, d'environ 14 mm de longueur et 8 mm de largeur, portant les inscriptions en creux « M » sur une face et « ES3 » sur l'autre face. Ezetimibe/Simvastatine Mylan 10 mg/80 mg comprimés : Comprimé blanc à blanc cassé, ovale, biconvexe, d'environ 18 mm de longueur et 8,5 mm de largeur, portant les inscriptions en creux « M » sur une face et « ES4 » sur l'autre face. **DONNÉES CLINIQUES Indications thérapeutiques Prévention des événements cardiovasculaires** Ezetimibe/Simvastatine Mylan est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. **Hypercholestérolémie** Ezetimibe/Simvastatine Mylan est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une hypercholestérolémie primaire (famille hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : - patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule -patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. **Hypercholestérolémie familiale homozygote (FHfH)** Ezetimibe/Simvastatine Mylan est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients ayant une FHfH. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (p. ex. aphérèse des LDL). **Posologie et mode d'administration Posologie Hypercholestérolémie** Pendant toute la durée du traitement par Ezetimibe/Simvastatine Mylan, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour administrés le soir. Tous les dosages peuvent ne pas être commercialisés dans tous les états membres. La posologie usuelle est de 10/20 mg ou 10/40 mg une fois par jour le soir. La posologie de 10/80 mg est uniquement recommandée chez les patients présentant une hypercholestérolémie sévère et un risque élevé de complications cardiovasculaires, et n'ayant pas atteint le résultat requis à des doses inférieures et lorsque le bénéfice clinique attendu l'emporte sur le risque potentiel (voir rubriques 4.4 et 5.1). Le taux de LDL-cholestérol, les facteurs de risque de maladie coronaire et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte en début de traitement ou lors de l'ajustement de posologie. La posologie d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'ézétimibe/simvastatine ainsi que de la réponse au traitement hypolipémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles d'au moins 4 semaines. **Patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de SCA.** Dans l'étude relative à la réduction du risque d'événements cardiovasculaires (IMPROVE-IT) la dose initiale a été de 10 mg/40 mg par jour le soir. La dose de 10 mg/80 mg est recommandée uniquement lorsque les bénéfices escomptés dépassent les risques potentiels. **Hypercholestérolémie familiale homozygote** La posologie initiale recommandée d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan chez les patients ayant une hypercholestérolémie familiale homozygote est de 10/40 mg par jour administrés le soir. La dose de 10/80 mg n'est recommandée que si les bénéfices attendus dépassent les risques potentiels. Chez ces patients, Ezetimibe/Simvastatine Mylan peut s'utiliser comme traitement adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (p. ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. En association avec du lomitapide, la posologie d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan ne devra pas dépasser 10/40 mg par jour. **Administration en association avec d'autres médicaments** L'administration d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan se fera soit $\geq$ 2 heures avant ou $\geq$ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. En association avec de l'amiodorone, de l'amlopidine, du vérapamil du diltiazem ou des produits contenant d'elbasvir ou du grazoprevir la posologie d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour. En association avec de la niacine à doses hypolipémiantes ($\geq$ 1 g/jour), la posologie d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan ne devra pas dépasser 10/20 mg par jour. **Patients âgés** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés. **Population pédiatrique** Le traitement doit être initié sous la surveillance d'un spécialiste. Adolescents $\geq$ 10 ans (puberté) : garçons = stade II et plus de l'échelle de Tanner ; jeunes filles 1 an au moins après l'apparition des premières règles) : l'expérience clinique chez les enfants et les adolescents (âgés de 10 à 17 ans) est limitée. La dose initiale habituellement recommandée est 10 mg/10 mg une fois par jour le soir. La posologie recommandée est de 10 mg/10 mg jusqu'à la dose maximale de 10 mg/40 mg par jour. Enfants < 10 ans : Ezetimibe/Simvastatine Mylan n'est pas recommandé chez l'enfant de moins de 10 ans, en raison du manque de données sur la sécurité et l'efficacité. L'expérience chez les enfants prépubères est limitée. **Utilisation chez l'insuffisant hépatique** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une insuffisance hépatique légère (score de Child Pugh 5 à 6). Le traitement par Ezetimibe/Simvastatine Mylan n'est pas recommandé chez les patients ayant une insuffisance hépatique modérée (score de Child Pugh 7 à 9) ou sévère (score de Child Pugh $>$ 9). **Utilisation chez l'insuffisant rénal** Aucune modification posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (débit de filtration glomérulaire estimé $\geq$ 60 ml/min/1,73 m²). Chez les patients insuffisants rénaux chroniques ayant un débit de filtration glomérulaire estimé < 60 ml/min/1,73 m², la dose recommandée d'Ezetimibe/Simvastatine Mylan est de 10 mg/20 mg, une fois par jour le soir. Les posologies supérieures devront être instaurées avec précaution. **Mode d'administration Voie orale.** Ezetimibe/Simvastatine Mylan peut s'administrer en dose unique le soir pendant ou en dehors des repas. Le comprimé ne doit pas être divisé. **Contre-indications** Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients. Grossesse et allaitement. Affection hépatique évolutive ou élévation prolongée inexpliquée des transaminases sériques. Administration concomitante avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (entraînant une augmentation de 5 fois ou plus de l'ASC) (p. ex. itraconazole, kétoconazole, posaconazole, voriconazole, érythromycine, clarithromycine, tétracycline, inhibiteurs de protéase du VIH (p. ex. nelfinavir), bocopévir, télaprévir, néfazodone et médicaments contenant du cobistatib). Administration concomitante de gemfibrozil, de ciclosporine ou de danazol. Chez les patients ayant une FHfH, administration concomitante de lomitapide et de doses $>$ 10 mg/40 mg d'ézétimibe/simvastatine. **Effets indésirables** La sécurité d'emploi d'ézétimibe/simvastatine (ou de l'administration concomitante d'ézétimibe et de simvastatine équivalente à l'association ézétimibe/simvastatine) a été évaluée chez environ 12 000 patients dans les études cliniques. Les événements indésirables sont classés par ordre de fréquence, selon l'ordre suivant : très fréquent ($\geq$ 1/10), fréquent ($\geq$ 1/100, < 1/10), peu fréquent ($\geq$ 1/1000, < 1/100), rare ($\geq$ 1/10 000, < 1/1000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles), y compris les cas isolés. Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par ézetimibe/simvastatine (N = 2 404) et à une incidence plus grande que le placebo (N = 1 340). **Effets indésirables avec ézetimibe/simvastatine à une plus grande incidence que le placebo. Peu fréquent : Affections psychiatriques** : troubles du sommeil. **Affections du système nerveux** : étourdissements, maux de tête. **Affections gastro-intestinales** : douleurs abdominales, gêne abdominale, douleurs abdominales hautes, dyspepsie, flatulence, nausées, vomissements. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit, rash. **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : arthralgie, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, gêne musculo-squelettique, douleurs cervicales, douleurs des extrémités. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : asthénie, fatigue, malaise, œdème périphérique. **Investigations** : augmentation de la bilirubinémie, augmentation de l'uricémie, augmentation de la gamma-glutamyl transférase, augmentation de l'INR, présence de protéines dans les urines, perte de poids. **Fréquent** : augmentation des ALAT et/ou des ASAT, augmentation des CPK. Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients traités par ézetimibe/simvastatine (N = 9 595) et à une incidence plus grande que les statines administrées seules (N = 8883). Effets indésirables avec ézetimibe/simvastatine à une plus grande incidence que les statines. Peu fréquents : Affections psychiatriques : insomnie Affections du système nerveux : maux de tête, paresthésies Affections gastro-intestinales : météorisme abdominal, diarrhée, sécheresse buccale, dyspepsie, flatulence, reflux gastro-œsophagien, vomissements Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, rash, urticaire Affections musculo-squelettiques et systémiques : Fréquent : myalgie, Peu fréquent : arthralgie, douleurs dorsales, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleur musculo-squelettique, douleurs des extrémités Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, douleur thoracique, fatigue, œdème périphérique Investigations : Fréquent : augmentation des ALAT et/ou des ASAT Peu Fréquent : augmentation de la bilirubinémie augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyl transférase. **Population pédiatrique (de 10 à 17 ans)** Dans une étude menée chez des adolescents (âgés de 10 à 17 ans) ayant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (n = 248), des élévations des ALAT et/ou ASAT ($\geq$ 3 x LSN, consécutivement) ont été observées chez 3 % (4 patients) dans le groupe ézetimibe/simvastatine, versus 2 % (2 patients) dans le groupe simvastatine en monothérapie ; les données étaient respectivement de 2 % (2 patients) et 0 % pour l'élévation des CPK ($\geq$ 10 x LSN). Aucun cas de myopathie n'a été rapporté. Cet essai n'avait pas pour objet la comparaison des effets indésirables rares. **Patients atteints de maladie coronaire et ayant un antécédent de SCA** Dans l'étude IMPROVE-IT (voir rubrique 5.1), menée chez 18 144 patients traités soit par l'ézetimibe/simvastatine 10 mg/40 mg (n = 9 067 ; dont 6 % a reçu une posologie augmentée à 10 mg/80 mg d'ézétimibe/simvastatine) soit par simvastatine 40 mg (n = 9 077 ; dont 27 % a reçu une posologie augmentée à 80 mg de simvastatine), les profils de sécurité ont été similaires pendant une période médiane de suivi de 6,0 années. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables ont été de 10,6 % pour les patients traités par l'ézetimibe/simvastatine et de 10,1 % pour les patients traités par simvastatine. L'incidence des myopathies a été de 0,2 % pour l'ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % pour simvastatine ; les myopathies étant ici définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq$ 10 x LSN ou avec deux résultats successifs de CPK $\geq$ 5 x LSN et < 10 x LSN. L'incidence des rhabdomyolyses a été de 0,1 % pour l'ézetimibe/simvastatine et de 0,2 % pour simvastatine, les rhabdomyolyses étant ici définies comme une faiblesse ou une douleur musculaire inexpliquée avec des CPK sériques $\geq$ 10 x LSN avec une atteinte rénale prouvée ou avec $\geq$ 5 x LSN et < 10 x LSN à deux reprises successives avec une atteinte rénale prouvée ou avec des CPK $\geq$ 10 000 U/L sans atteinte rénale prouvée. L'incidence d'élévations successives des transaminases ($\geq$ 3 x LSN) a été de 2,5 % pour l'ézetimibe/simvastatine et de 2,3 % pour simvastatine Des effets indésirables liés à la vésicule biliaire ont été rapportés chez 3,1 % des patients traités par l'ézetimibe/simvastatine versus 3,5 % des patients traités par simvastatine. L'incidence des hospitalisations pour une cholécystectomie a été de 1,5 % dans les deux groupes de traitement. Des cancers (définis comme toute nouvelle tumeur maligne) ont été diagnostiqués au cours de l'étude chez 9,4 % des patients traités par l'ézetimibe/simvastatine versus 9,5 % des patients traités par simvastatine. **Patients insuffisants rénaux chroniques** Dans l'étude SHARP (Study of Heart and Renal Protection) , chez plus de 9000 patients traités recevant ézetimibe/simvastatine 10 mg/20 mg par jour (n = 4650) ou du placebo (n = 4620), les profils de sécurité ont été comparables pendant une période de suivi de 4,9 années (médiane). Dans cet essai, seuls les effets indésirables graves et les arrêts de traitement dus à des effets indésirables ont été rapportés. Les taux d'arrêt de traitement en raison d'effets indésirables étaient comparables (10,4 % chez les patients traités par ézetimibe/simvastatine et 9,8 % chez ceux traités par placebo). L'incidence d'atteinte musculaire/rhabdomyolyse était de 0,2 % chez les patients traités par ézetimibe/simvastatine et de 0,1 % chez ceux traités par placebo. L'incidence des élévations persistantes des transaminases sériques ($>$ 3 x LSN) était de 0,7 % des patients traités par ézetimibe/simvastatine comparé à 0,6 % de ceux traités par placebo. Dans cet essai, il n'y a pas eu d'augmentation statistiquement significative des effets indésirables pré-spécifiés, tels que cancer (9,4 % pour ézetimibe/simvastatine et 9,5 % pour le placebo), hépatite, cholécystectomie ou complication de calculs biliaires ou de pancréatite. **Valeurs biologiques** Dans les études cliniques conduites en association, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT $\geq$ 3 x LSN, consécutives) étaient de 1,7 % pour les patients traités par ézetimibe/simvastatine. Ces augmentations étaient généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase, les valeurs revenant à leur valeur initiale à l'arrêt du traitement ou lors de la poursuite du traitement. Des élévations cliniquement significatives des CPK ($\geq$ 10 x LSN) ont été observées chez 0,2 % des patients traités par ézetimibe/simvastatine. Depuis la commercialisation Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'ézetimibe/simvastatine ou au cours des essais cliniques ou depuis la commercialisation de chacun des composants d'ézetimibe/simvastatine. **Fréquence indéterminée : Affections hématologiques et du système lymphatique** : thrombocytopénie, anémie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : perte d'appétit. **Affections psychiatriques** : dépression, insomnie. **Affections du système nerveux** : neuropathie périphérique, troubles de la mémoire. **Affections vasculaires** : bouffées de chaleur, hypertension. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : toux, dyspnée, maladies interstitielles pulmonaires. **Affections gastro-intestinales** : constipation, pancréatite, gastrite. **Affections hépatobiliaires** : hépatite/icctère, insuffisance hépatique fatale et non fatale, lithiase biliaire, cholestylose. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : alopecie, érythème polymorphe, rash, urticaire, angio-œdème. **Affections du système immunitaire** : hypersensibilité, y compris réactions anaphylactiques, anaphylaxie (très rare). **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : crampes musculaires, myopathie* (dont myosite), rhabdomyolyse avec ou sans insuffisance rénale aiguë, tendinopathie, parfois compliquées d'une rupture, myopathie nécrosante à médiation auto-immune** **Affections des organes de reproduction et du sein** : dysfonctionnement érectile **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : douleur * Dans une étude clinique, des atteintes musculaires sont apparues fréquemment chez des patients traités par 80 mg/jour de simvastatine, comparé aux patients traités par 20 mg/jour (1,0 % vs 0,02 %, respectivement). ** De très rares cas de myopathie nécrosante à médiation auto-immune (IMNM), une myopathie auto-immune, ont été signalés en association avec l'utilisation de statines. L'IMNM se caractérise par : une faiblesse des muscles proximaux et une élévation des taux sériques de créatine kinase persistant malgré l'arrêt de la statine ; une biopsie musculaire révélant une myopathie nécrosante sans inflammation significative ; une amélioration est obtenue avec la prise d'agents immunosuppresseurs Un syndrome d'hypersensibilité apparent a été rarement rapporté, comportant certains des éléments suivants : angio-œdème, syndrome lupique, pseudopolyarthrite rhizomélisque, dermatomyosite, vascularite, thrombocytopénie, éosinophilie, accélération de la vitesse de sédimentation, arthrite et arthralgie, urticaire, photosensibilité, fièvre, bouffées vasomotrices, dyspnée et malaise. **Valeurs biologiques** Élévation des phosphatases alcalines ; anomalies des explorations fonctionnelles hépatiques. Des élévations des taux d'hémoglobine glycosylée (HbA1C) et de la glycémie à jeun ont été rapportées avec certaines statines, dont la simvastatine. Après la mise sur le marché, de rares cas de déficience cognitive ont été rapportés (tels que perte de mémoire, oubli, amnésie, troubles amnésiques, confusion) associés au traitement par statine, dont la simvastatine. Les cas rapportés sont généralement non graves, et réversibles après arrêt du traitement par statine, avec des délais variables d'apparition des symptômes (de 1 jour à des années) et de disparition des symptômes (moyenne de 3 semaines). Les autres effets indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : -Troubles du sommeil, dont cauchemars -Dysfonctionnement sexuel -Diabète : la fréquence sera basée sur la présence ou l'absence de facteurs de risque (glycémie à jeun $\geq$ 5,6 mmol/L, IMC $>$ 30 kg/m², triglycérides élevés, antécédent d'hypertension). **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 : 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@agg-afmps.be **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Mylan bvba/sprl Terhuissesteenweg 6A B-1560 Heelbaert **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Belgique : Plaquette en PVC/Alcar scellée par une feuille d'aluminium: 10 mg/20 mg : BE474355, 10 mg/40 mg : BE474373, 10 mg/80 mg : BE474391 Flacon en PEHD: 10 mg/20 mg : BE474364, 10 mg/40 mg : BE474382, 10 mg/80 mg : BE474400 Luxembourg : 10 mg/20 mg : 2015120188, 10 mg/40 mg : 2015120189, 10 mg/80 mg : 2015120190 **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** Date de première autorisation: 02/06/2015 Date de dernier renouvellement: **DATE DE MISE À JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE** Date de mise à jour : 03/2018 **Date d'approbation** : 05/2018 Délivrance: médicament soumis à prescription médicale.

NOUVEAU

Ezetimibe/Simvastatine Mylan

Générique de Inegy®

UNIS POUR LE MEILLEUR...



56%¹

de réduction du LDL-C avec
1 SEUL comp./jour



- Avantageux pour vos patients*
- Avantageux pour la sécurité sociale*

1. RCP Ezetimibe/Simvastatine Mylan – Réduction moyenne de LDL-C avec les doses Ezetimibe/Simvastatine 10mg/20mg, 10mg/40mg en 10mg/80mg. Ezetimibe/simvastatine en doses regroupées (10mg/20mg-10mg/80mg) a réduit de façon significative le C-total, LDL-C, et les triglycérides, en comparaison avec la simvastatine, et augmenté de façon significative le HDL-C en comparaison avec le placebo.

* cns.public.lu 04/2019

INFO-PUB 2019-166 - Date of creation 03/2019

Hypertension artérielle: traiter plus tôt et atteindre des valeurs seuils plus basses

D'après une présentation du Dr Steve Huijnen.

What is new in the Guidelines?

2013	2018
Diagnosis Office BP is recommended for screening and diagnosis of hypertension.	Diagnosis It is recommended to base the diagnosis of hypertension on: • Repeated office BP measurements, or • Out-of-office BP measurement with ABPM and/or HBPM if logistically and economically feasible.
Treatment thresholds High-normal BP (130-139/85-89 mmHg): Unless the necessary evidence is obtained, it is not recommended to initiate antihypertensive drug therapy at high-normal BP.	Treatment thresholds High-normal BP (130-139/85-89 mmHg): Drug treatment may be considered when CV risk is very high due to established CVD, especially CAD.
Treatment thresholds Treatment of low-risk grade 1 hypertension: Initiation of antihypertensive drug treatment should also be considered in grade 1 hypertensive patients at low-moderate-risk, when BP is within this range at several repeated visits or elevated by ambulatory BP criteria, and remain within this range despite a reasonable period of time with lifestyle measures.	Treatment thresholds Treatment of low-risk grade 1 hypertension: In patients with grade 1 hypertension at low-moderate-risk and without evidence of HHOD, BP-lowering drug treatment is recommended if the patient remains hypertensive after a period of lifestyle intervention.
Treatment thresholds Older patients Antihypertensive drug treatment may be considered in the elderly (at least when younger than 80 years) when SBP is in the 140-159 mmHg range, provided that antihypertensive treatment is well tolerated.	Treatment thresholds Older patients BP-lowering drug treatment and lifestyle intervention is recommended in fit older patients (>65 years but not >80 years) when SBP is in the grade 1 range (140-159 mmHg), provided that treatment is well tolerated.
BP treatment targets An SBP goal of <140 mmHg is recommended.	BP treatment targets • It is recommended that the first objective of treatment should be to lower BP to <140/90 mmHg in all patients and, provided that the treatment is well tolerated, treated BP values should be targeted to 130/80 mmHg or lower in most patients. • In patients <65 years it is recommended that SBP should be lowered to a BP range of 120-129 mmHg in most patients.
BP treatment targets in older patients (65-80 years) An SBP target of between 140-150 mmHg is recommended for older patients (65-80 years).	BP treatment targets in older patients (65-80 years) In older patients (>65 years), it is recommended that SBP should be targeted to a BP range of 130-139 mmHg.
BP treatment targets in patients aged over 80 years An SBP target between 140-150 mmHg should be considered in people older than 80 years, with an initial SBP >160 mmHg, provided that they are in good physical and mental condition.	BP treatment targets in patients aged over 80 years An SBP target range of 130-139 mmHg is recommended for people older than 80 years, if tolerated.
DBP targets A DBP target of <90 mmHg is always recommended, except in patients with diabetes, in whom values <85 mmHg are recommended.	DBP targets A DBP target of <80 mmHg should be considered for all hypertensive patients, independent of the level of risk and comorbidities.
Initiation of drug treatment Initiation of antihypertensive therapy with a two-drug combination may be considered in patients with markedly high baseline BP or at high CV risk.	Initiation of drug treatment It is recommended to initiate an antihypertensive treatment with a two-drug combination, preferably in a SPC. The exceptions are frail older patients and those at low risk and with grade 1 hypertension (particularly if SBP is <150 mmHg).
Resistant hypertension Mineralocorticoid receptor antagonists, amiloride, and the alpha-1 blocker doxazosin should be considered if no contraindication exists.	Resistant hypertension Recommended treatment of resistant hypertension is the addition of low-dose spironolactone to existing treatment, or the addition of further diuretic therapy if intolerant to spironolactone, with either eplerenone, amiloride, higher-dose thiazide/thiazide-like diuretic or a loop diuretic, or the addition of bisoprolol or doxazosin.
Device-based therapy for hypertension In case of ineffectiveness of drug treatment, invasive procedures such as renal denervation and baroreceptor stimulation may be considered.	Device-based therapy for hypertension Use of device-based therapies is not recommended for the routine treatment of hypertension, unless in the context of clinical studies and RCTs, until further evidence regarding their safety and efficacy becomes available.

Figure 4: nouveautés dans les lignes directrices 2018 en matière de diagnostic et de valeurs cibles.

Récemment, l'European Society of Cardiology (ESC) et de l'European Society of Hypertension (ESH) ont publié une révision des lignes directrices dans le but d'améliorer le dépistage, le traitement et les faibles taux de contrôle en favorisant des stratégies thérapeutiques simples et efficaces.

Rôle croissant de la mesure de la PA à domicile

Contrairement à l'édition 2013, les nouvelles lignes directrices européennes préconisent de mesurer la pression artérielle (PA) soit par des mesures répétées au cabinet soit en-dehors du cabinet (mesure de la PA sur 24h (MAPA), mesure de la PA à domicile) (Figure 4).

La mesure de la PA à domicile est particulièrement utile en cas de suspicion de syndrome de la blouse blanche (30 à 40% des patients) ou d'hypertension masquée. Détecter le patient hypertendu est essentiel et, comme le souligne le Dr Steve Huijnen, «Mesurer la tension, ça prend du temps».

Des cibles thérapeutiques revues à la baisse !

Les valeurs seuils qui définissent l'hypertension artérielle (HTA) et la classification restent inchangées. En revanche, les valeurs cibles ont été revues à la baisse.

Chez la majorité des patients, une valeur cible de la PA systolique inférieure à 130 mmHg est recommandée. Chez les



patients âgés de 65 à 80 ans et dans le groupe des plus de 80 ans, la valeur cible de la PA systolique a été abaissée à 130-140 mmHg. En raison d'un bon profil de tolérance, un traitement antihypertenseur ne devrait jamais être refusé ou interrompu chez un patient en raison de son âge.

Pour tous les patients, la valeur cible de la PA diastolique doit être inférieure à 80 mmHg et ce, indépendamment du niveau de risque et des comorbidités (Figure 4).

Traiter la PA normale haute et l'HTA de grade 1

Une autre nouveauté dans ces nouvelles recommandations réside dans le fait que chez les patients avec une PA normale haute, un traitement doit être envisagé en prévention primaire et surtout en cas de haut risque cardiovasculaire.

De même, un traitement de 1^{ère} intention peut être initié en cas d'hyperten-

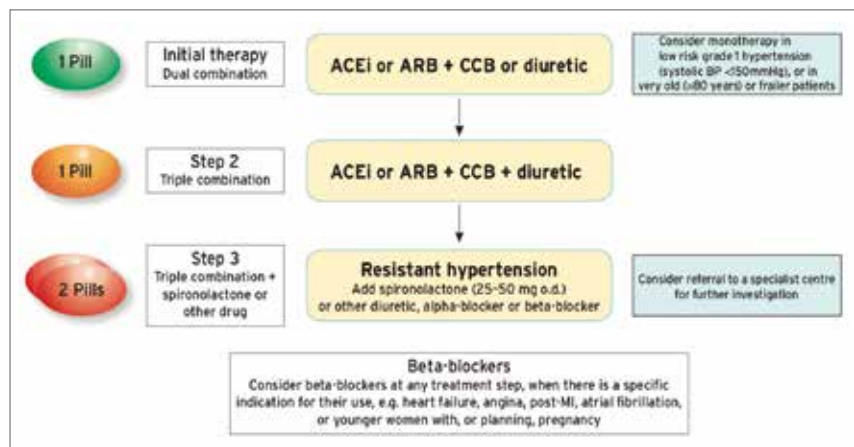


Figure 5: algorithme du traitement médicamenteux de l'hypertension artérielle.

Pour tous les patients, la valeur cible de la PA diastolique doit être inférieure à 80 mmHg et ce, indépendamment du niveau de risque et des comorbidités.

sion de grade 1, même en l'absence d'atteinte d'organes (Figure 4).

Simplification du traitement (Figure 5)

- D'une manière générale, le traitement sera initié d'emblée avec une bithérapie, de préférence en un seul comprimé. La monothérapie sera envisagée chez les patients très âgés, fragiles ou souffrant d'hypertension de grade 1 avec un risque faible.
- En cas d'hypertension résistante, la spironolactone à une dose initiale de 25-50 mg en une prise quotidienne doit être rajoutée au traitement ; en cas d'intolérance, le praticien optera pour un autre diurétique, un alpha-bloquant ou un bêtabloquant.
- Les bêtabloquants peuvent être rajoutés à n'importe quel moment en particulier s'il y a des indications cardiologiques (angine de poitrine, infarctus, fibrillation auriculaire) ou

chez les femmes enceintes ou qui désirent l'être.

- Le traitement antihypertenseur doit être ajusté au risque CV (SCORE, diabète, insuffisance rénale chronique...).
- Enfin, actuellement les techniques interventionnelles ne sont pas recommandées en dehors des essais cliniques.

Adhérence au traitement

Un point essentiel pour garantir le succès thérapeutique est bien évidemment l'adhérence au traitement, qui reste, comme dans la plupart des maladies chroniques, une pierre d'achoppement.

Le praticien doit prendre en considération les aspects psychologiques du patient et prendre le temps de discuter avec lui.

Le rôle grandissant du personnel infirmier et des pharmaciens devrait permettre de renforcer l'éducation du patient, son suivi et à terme, le contrôle de l'hypertension. ■

Référence: Williams B., et al., 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. Journal of Hypertension 2018; 36 (10): 1953-2041

Du neuf dans la revascularisation myocardique

D'après une présentation du Dr François Philippe.

La revascularisation myocardique a récemment fait l'objet de recommandations conjointes de l'ESC et l'EACTS (European Association for Cardio-Thoracic Surgery).

Key points in the Guidelines?

Calculation of the Syntax Score, if left main or multivessel revascularization is considered	Completeness of revascularization prioritized, when considering CABG vs PCI	Routine non-invasive imaging surveillance in high-risk patients 6 months after revascularization
Radial access as standard approach for coronary angiography and PCI	NOAC preferred over VKA in patients with non-valvular AF requiring anticoagulation and antiplatelet treatment	Double-kissing crush technique preferred over provisional T-stenting in true left main bifurcations
DES for any PCI	No-touch vein technique, if open vein harvesting for CABG	Cangrelor in P2Y ₁₂ -inhibitor naïve patients undergoing PCI
Systematic re-evaluation of patients after myocardial revascularization	Annual operator volume for left main PCI of at least 25 cases per year	GP IIb/IIIa inhibitors for PCI in P2Y ₁₂ -inhibitor naïve patients with ACS undergoing PCI
Stabilised NSTEMI-ACS patients: revascularization strategy according to principles for SCAD	Pre- and post-hydration with isotonic saline in patients with moderate or severe CKD if the expected contrast volume is >100 mL	Dabigatran 150-mg dose preferred over 110-mg dose when combined with single antiplatelet therapy after PCI
Use of the radial artery grafts over saphenous vein grafts in patients with high-degree stenosis		De-escalation of P2Y ₁₂ inhibitor guided by platelet function testing in ACS patients
Myocardial revascularization in patients with CAD, heart failure, and LVEF <35% CABG preferred		Routine revascularization of non-IRA lesions in myocardial infarction with cardiogenic shock
PCI as alternative to CABG		Current generation BRS for clinical use outside clinical studies

The figure does not show changes compared with the 2014 version of the Myocardial Revascularization Guidelines that were due to updates for consistency with other ESC Guidelines published since 2014.

Figure 6: éléments-clés des recommandations 2018.

What is new in the Guidelines?

UPGRADES	DOWNGRADES
For PCI of bifurcation lesions, stent implantation in the main vessel only, followed by provisional balloon angioplasty with or without stenting of the side branch	Distal protection devices for PCI of SVG lesions
Immediate coronary angiography and revascularization, if appropriate, in survivors of out-of-hospital cardiac arrest and an ECG consistent with STEMI	Bivalirudin for PCI in NSTEMI-ACS
Assess all patients for the risk of contrast-induced nephropathy	Bivalirudin for PCI in STEMI
OCT for stent optimization	PCI for MVD with diabetes and SYNTAX score <23
	Platelet function testing to guide antiplatelet therapy interruption in patients undergoing cardiac surgery
	EuroSCORE II to assess in-hospital mortality after CABG

The figure does not show changes compared with the 2014 version of the Myocardial Revascularization Guidelines that were due to updates for consistency with other ESC Guidelines published since 2014.

CABG = coronary artery bypass grafting; MVD = multivessel coronary artery disease; NSTEMI-ACS = non-ST-elevation acute coronary syndrome; OCT = optical coherence tomography; PCI = percutaneous coronary interventions; STEMI = ST-elevation myocardial infarction; SVG = saphenous vein grafts.

Figure 7: changements par rapport aux lignes directrices 2014.

Choc cardiogénique

Un élément majeur de ces recommandations est de se concentrer sur l'artère coupable et de ne plus traiter les lésions non coupables. L'accumulation de produits de contraste chez un patient en état de choc est en effet une source de néphrotoxicité majeure qui aggrave le pronostic.

Angiographie ou pontage ?

Les paramètres cliniques jouent un rôle majeur dans la prise de décision du choix de la technique de revascularisation. Une comorbidité sévère, notamment respiratoire, avec un risque opératoire élevé, un âge avancé, la fragilité, une mobilité réduite et une faible espérance de vie plaident en faveur d'une angioplastie. En revanche, la présence de diabète, une contre-indication au double traitement anti-agrégant, des resténoses récidivantes plaident plutôt en faveur de la chirurgie. En outre, il faut également tenir compte de certains éléments purement anatomiques. Plus les lésions sont diffuses et complexes plus les patients sont à proposer pour l'intervention chirurgicale. Un thorax déformé ou irradié, une aorte porcelaine sont des éléments forts qui doivent faire privilégier l'angioplastie (Figure 8).

Nouveautés techniques en angioplastie

Il est désormais recommandé s'utiliser les drug-eluting stents chez quasiment tous les patients.

Il y a également du neuf en imagerie avec l'émergence de l'OCT, technique en développement qui dérive de l'imagerie en ophtalmologie. Coûteuse et invasive, elle apporte néanmoins des éléments intéressants notamment pour définir le diamètre optimal du stent et éviter le développement potentiel de thrombose de stent.

TRITACE® 10 mg

PROTÈGE VOS PATIENTS À RISQUE CARDIOVASCULAIRE*

Prix Public TVA inclus
Tritace 5 mg 56 compr. 16.69 €
Tritace 10 mg 56 compr. 25.88 €



SANOFI

* The HOPE Study Investigators, NEJM 2000;342:145-53 - 2

DENOMINATION DU MEDICAMENT TRITACE 2,5 mg comprimés - TRITACE 5 mg comprimés - TRITACE 10 mg comprimés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** TRITACE 2,5 mg comprimés : chaque comprimé contient 2,5 mg de ramipril. TRITACE 5 mg comprimés : chaque comprimé contient 5 mg de ramipril. TRITACE 10 mg comprimés : chaque comprimé contient 10 mg de ramipril. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** TRITACE 2,5 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur jaunâtre à jaune avec des dimensions de 8 x 4 mm avec une barre de cassure, avec un « 2,5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face et avec « HMR » et un « 2,5 » gravés sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales. TRITACE 5 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur rouge pâle avec des dimensions de 8 x 4 mm avec une barre de cassure, avec un « 5 » et le logo de l'entreprise gravés sur une face et avec « HMP » et un « 5 » gravés sur l'autre face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales. TRITACE 10 mg comprimés sont des comprimés oblongs, de couleur blanche à presque blanche avec des dimensions de 7 x 4,5 mm avec une barre de cassure et avec « HMO/HMO » gravé sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales. **Indications thérapeutiques** - Traitement de l'hypertension. - Prévention cardiovasculaire : réduction de la morbidité et la mortalité cardiovasculaires chez les patients présentant : une maladie cardiovasculaire athéromatose manifeste (antécédents de maladie coronarienne ou d'accident vasculaire cérébral, ou artériopathie périphérique) ou diabète avec au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1). - Traitement de la néphropathie Néphropathie glomérulaire diabétique débutante, telle que définie par la présence d'une microalbuminurie Néphropathie glomérulaire diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie chez les patients présentant au moins un facteur de risque cardiovasculaire (voir rubrique 5.1). Néphropathie glomérulaire non-diabétique manifeste, telle que définie par une macroprotéinurie $\geq$ 3 g/jour (voir rubrique 5.1). - Traitement de l'insuffisance cardiaque symptomatique. - Prévention secondaire à la suite d'un infarctus du myocarde : réduction de la mortalité à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde chez les patients ayant des signes cliniques d'insuffisance cardiaque, en débutant > 48 heures après l'infarctus. **Posologie et mode d'administration** Posologie Il est recommandé de prendre TRITACE chaque jour au même moment de la journée. TRITACE peut être pris avant, pendant ou après les repas, la prise alimentaire ne modifiant pas sa biodisponibilité (voir rubrique 5.2). TRITACE doit être avalé avec du liquide. Il ne doit pas être mâché ni écrasé. Si une dose de 2,5 mg est requise, un demi comprimé de Tritace 5 mg peut être donné. Il est impossible de prendre une dose de Tritace inférieure à 2,5 mg. Si une dose inférieure est requise (par ex. 1,25 mg), un autre médicament disponible sur le marché et contenant du ramipril à cette dose doit être utilisé. **Adultes Patients traités par diurétique** Une hypertension peut survenir à la mise en route d'un traitement par TRITACE ; ceci en particulier chez les patients recevant un traitement concomitant par des diurétiques. Il est par conséquent recommandé de prendre des précautions puisque ces patients peuvent présenter une déshydratation hydrosodée. Si possible, le diurétique sera arrêté 2 à 3 jours avant le début du traitement par TRITACE (voir rubrique 4.4). Chez les patients hypertendus chez lesquels le diurétique n'est pas arrêté, le traitement par TRITACE sera débuté à la dose de 1,25 mg. La fonction rénale et la kaliémie seront surveillées. La dose de TRITACE sera ajustée par la suite en fonction de la pression artérielle cible. Hypertension La dose sera individualisée selon le profil du patient (voir rubrique 4.4) et le contrôle tensionnel. TRITACE peut être utilisé en monothérapie ou en association à d'autres classes de médicaments antihypertenseurs (voir rubriques 4.3, 4.4, 4.5 et 5.1). Dose initiale TRITACE sera débutée graduellement à la dose initiale recommandée de 2,5 mg par jour. Les patients ayant un système rénine-angiotensine-daldostérone fortement activé pourraient présenter une chute excessive de la pression artérielle après la première dose. Une dose initiale de 1,25 mg est recommandée chez de tels patients, et la mise en route du traitement sera effectuée sous surveillance médicale (voir rubrique 4.4). Titration et dose d'entretien La dose peut être doublée toutes les deux à quatre semaines de manière à atteindre progressivement la pression artérielle cible ; la dose maximale autorisée de TRITACE est de 10 mg par jour. En général, la dose est administrée en une prise quotidienne. Prévention cardiovasculaire Dose initiale La dose initiale recommandée est de 2,5 mg de TRITACE une fois par jour. Titration et dose d'entretien En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose sera graduellement augmentée. Il est recommandé de doubler la dose au terme d'une à deux semaines de traitement et, au terme de deux à trois semaines supplémentaires, de l'augmenter pour atteindre la dose cible d'entretien de 10 mg de TRITACE en une prise quotidienne. Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique. Traitement de la néphropathie Chez les patients présentant un diabète et une microalbuminurie : Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 1,25 mg une fois par jour. Titration et dose d'entretien En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne à 5 mg de TRITACE au terme d'une à deux semaines, puis à 10 mg de TRITACE au terme de deux à trois semaines supplémentaires. La dose quotidienne cible est de 10 mg. Chez les patients présentant une néphropathie non-diabétique telle que définie par une macroprotéinurie $\geq$ 3 g/jour Dose initiale : La dose initiale recommandée est de 1,25 mg de TRITACE une fois par jour. Titration et dose d'entretien En fonction de la tolérance par le patient du principe actif, la dose est augmentée par la suite. Il est recommandé de doubler la dose quotidienne à 2,5 mg au terme de deux semaines, puis à 5 mg au terme de deux semaines supplémentaires. Insuffisance cardiaque symptomatique Dose initiale Chez les patients stabilisés sous traitement diurétique, la dose initiale recommandée est de 1,25 mg par jour. Titration et dose d'entretien La posologie de TRITACE sera ajustée en doublant la dose toutes les une à deux semaines, jusqu'à une dose quotidienne maximale de 10 mg. Deux prises par jour sont préférables. Prévention secondaire après infarctus aigu du myocarde et en présence d'une insuffisance cardiaque Dose initiale 48 heures après un infarctus du myocarde, chez un patient cliniquement et hémodynamiquement stable, la dose initiale sera de 2,5 mg deux fois par jour durant trois jours. Si la dose initiale de 2,5 mg n'est pas tolérée, une dose de 1,25 mg deux fois par jour sera administrée durant deux jours puis augmentée à 2,5 mg et 5 mg deux fois par jour. Si la dose ne peut pas être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement doit être arrêté. Voir également plus haut la posologie chez les patients sous diurétique. Titration et dose d'entretien La dose quotidienne sera augmentée par la suite en doublant la dose à un à trois jours d'intervalle jusqu'à atteindre la dose d'entretien cible de 5 mg deux fois par jour. La dose d'entretien sera reportée en 2 prises quotidiennes dans la mesure du possible. Si la dose ne peut être augmentée à 2,5 mg deux fois par jour, le traitement sera arrêté. A ce jour, l'expérience de ce traitement chez les patients présentant une insuffisance cardiaque sévère (NYHA IV) immédiatement après un infarctus du myocarde n'est pas suffisante. Si la décision de traiter ces patients est prise, il est recommandé de débiter le traitement par 1,25 mg une fois par jour, et des précautions particulières doivent être prises pour toute augmentation de la dose. **Populations particulières** Patients ayant une insuffisance rénale La dose quotidienne chez les patients insuffisants rénaux doit être basée sur la clairance de la créatinine (voir rubrique 5.2) : en cas de clairance de la créatinine $\geq$ 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 10 mg ; en cas de clairance de la créatinine située entre 30 et 60 mL/min, il n'est pas nécessaire d'ajuster la dose initiale (2,5 mg/jour) ; la dose quotidienne maximale est de 5 mg ; en cas de clairance de la créatinine située entre 10 et 30 mL/min, la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale est de 5 mg ; chez les patients hémodialysés hypertendus : le ramipril est facilement dialysable ; la dose initiale est de 1,25 mg/jour et la dose quotidienne maximale de 5 mg ; le médicament sera administré quelques heures après la réalisation de l'hémodialyse. Patients ayant une insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2) Chez les patients insuffisants hépatiques, le traitement par TRITACE sera mis en route sous étroite surveillance médicale et la dose quotidienne maximale sera de 2,5 mg. Patients âgés Les doses initiales seront plus faibles, et la titration ultérieure de la dose sera plus graduelle, en raison d'une plus grande probabilité de survenue d'effets indésirables, en particulier chez les patients très âgés et fragiles. Une dose initiale réduite de 1,25 mg de ramipril sera envisagée. Population pédiatrique La sécurité et l'efficacité du ramipril chez les enfants n'ont pas encore été établies. Les données actuellement disponibles pour TRITACE sont décrites aux rubriques 4.8, 5.1, 5.2 et 5.3 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Mode d'administration** Voir contre-indications Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ou à tout autre IEC (inhibiteur de l'enzyme de conversion). Antécédents d'angioedème (hériditaire, idiopathique ou du fait d'un antécédent d'angioedème avec les IEC ou les ARAs-2). Utilisation concomitante avec le sacubitril/Valsartan (voir rubriques 4.4 et 4.5). **Traitements extraopercatoires** Implication que le sang est en contact du sang avec des surfaces chargées négativement (voir rubrique 4.5) Sténose artérielle bilatérale bilatérale significative, ou sténose artérielle rénale sur fonctionnellement unique Deuxième et troisième trimestres de la grossesse (voir rubriques 4.4, 4.6) Le ramipril ne doit pas être utilisé chez les patients hypertendus ou instables hémodynamiquement. L'association de Tritace à des médicaments contenant de l'aldostérone est contre-indiquée chez les patients présentant un diabète ou une insuffisance rénale (DFG (débit de filtration glomérulaire) < 60 mL/min/1,73 m²) (voir rubriques 4.5 et 5.1). **Effets indésirables** Résumé du profil de tolérance Le profil de tolérance du ramipril comporte une toux sèche persistante et des réactions dues à une hypertension. Les réactions indésirables graves comportent un angioedème, une hyperkaliémie, une altération de la fonction rénale ou hépatique, une pancréatite, des réactions cutanées sévères et une neutropénie / agranulocytose. Tableau récapitulatif des effets indésirables La fréquence des réactions indésirables est définie selon la convention suivante : Très fréquentes ($\geq$ 1/10) ; fréquentes ($\geq$ 1/100 à < 1/10) ; peu fréquentes ($\geq$ 1/1000 à < 1/100) ; rares ($\geq$ 1/10000 à < 1/1000) ; très rares (< 1/10000), de fréquence inconnue (ne peut être estimée à partir des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. **Troubles du sang et du système lymphatique** Frequent : Eosinophilie Rare : Réduction du nombre de leucocytes (y compris neutropénie ou agranulocytose), réduction du nombre d'hématies, réduction de l'hémoglobine, réduction du nombre de plaquettes Fréquence inconnue : Insuffisance médullaire, pancytopenie, anémie hémolytique **Troubles du système immunitaire** Fréquence inconnue : Réactions anaphylactiques ou anaphylactoides, augmentation de l'anticorps anti-nucléaire Affections endocriniennes Fréquence inconnue : syndrome de sécrétion inappropriée d'hormone antidiurétique (SIADH) **Troubles du métabolisme et de la nutrition** Frequent : Elevation de la kaliémie Peu fréquent : Anorexie, perte d'appétit Fréquence inconnue : Baisse de la natrémie **Troubles psychiatriques** Peu fréquent : Humeur dépressive, anxiété, nervosité, agitation, troubles du sommeil y compris somnolence Rare : Etat confus Fréquence inconnue : Trouble de l'attention **Troubles du système nerveux** Frequent : Céphalées, étourdissements Peu fréquent : Vertiges, paresthésies, agnosie, dysgueusie Rare : Tremblements, trouble de l'équilibre Fréquence inconnue : Ischémie cérébrale, y compris accident vasculaire cérébral ischémique et accident ischémique transitoire, perturbation des aptitudes psychomotrices, sensation de brûlure, parosmie **Troubles ophtalmologiques** Peu fréquent : Troubles visuels, y compris vision trouble Rare : Conjonctivite **Troubles auditifs et labyrinthiques** Rare : Troubles de l'audition, acouphènes **Troubles cardiaques** Peu fréquent : Ischémie myocardique, y compris angor ou infarctus du myocarde, tachycardie, arythmies, palpitations, œdèmes périphériques **Troubles vasculaires** Frequent : Hypotension, chute de la pression artérielle orthostatique, syncope Peu fréquent : Boutures vasomotrices Rare : Sténose vasculaire, hypertension, vasculite Fréquence inconnue : Syndrome de Raynaud **Troubles respiratoires** Fréquent : Toux irritative non-productive bronchite, sinusite, dyspnée Peu fréquent : Bronchospasme y compris asthme aggravé, congestion nasale **Troubles gastro-intestinaux** Frequent : Inflammation gastro-intestinale, troubles digestifs, gêne adériorale, dyspepsie, diarrhée, nausées, vomissements Peu fréquent : Pancréatite (dont avec issue fatale ont été très exceptionnellement rapportés sans IEC), élévation des enzymes pancréatiques, angioedème de l'intestin grêle, douleurs abdominales hautes y compris gastrique, constipation, sécheresse buccale Rare : Glossite Fréquence inconnue : Stomatite aphteuse **Troubles hépatobiliaires** Peu fréquent : Elevation des enzymes hépatiques et/ou de la bilirubine conjuguée Rare : Ictère cholestasique, lésions hépatocellulaires Fréquence inconnue : Insuffisance hépatique aiguë, hépatite cholestasique ou cytolitique (très exceptionnellement d'issue fatale) **Troubles de la peau et du tissu sous-cutané** Frequent : Rash, en particulier maculo-papulaire Peu fréquent : Angioedème, très exceptionnellement, une obstruction des voies aériennes résultant d'un angioedème peut entraîner une issue fatale ; prurit, hyperhidrose Rare : Dermite exfoliative, urticaire, ancyrolyse, érythème multiforme, réaction de photo-sensibilité Fréquence inconnue : Nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson, érythème polymorphe, pemphigus, psoriasis aggravé, dermatite psoriasiforme, exanthème ou érythème perle ou licheniforme, alopecie **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** Frequent : Spasmes musculaires, myalgie Peu fréquent : Arthralgie **Troubles rénaux et urinaires** Peu fréquent : Altération de la fonction rénale, y compris insuffisance rénale aiguë, augmentation du volume d'urine, aggravation d'une protéinurie préexistante, élévation de l'urée sanguine, élévation de la créatinémie **Troubles du système reproductif et des seins** Peu fréquent : Dystonction érectile transitoire, diminution de la libido Fréquence inconnue : Gynécomastie **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** Frequent : Douleur thoracique, fatigue Peu fréquent : Pyrexie Rare : Asthénie **Population pédiatrique** La sécurité du ramipril a été évaluée chez 325 enfants et adolescents âgés de 2 à 16 ans ou cours de 2 études cliniques. Alors que la nature et la sévérité des effets indésirables étaient similaires par rapport aux adultes, la fréquence des effets indésirables suivants était plus élevée chez les enfants : Les effets indésirables de tachycardie, congestion nasale/nérite sont « fréquents » (c.-d. $\geq$ 1/100, < 1/10) dans la population pédiatrique et « peu fréquents » (c.-d. $\geq$ 1/1000, < 1/100) dans la population adulte. L'effet indésirable de conjonctivite est « fréquent » (c.-d. $\geq$ 1/100, < 1/10) dans la population pédiatrique et « rare » (c.-d. $\geq$ 1/1000, < 1/100) dans la population adulte. Les effets indésirables de tremblements et urticaire sont « peu fréquents » (c.-d. $\geq$ 1/1000, < 1/100) dans la population pédiatrique et « rares » (c.-d. $\geq$ 1/10000, < 1/1000) dans la population adulte. Le profil global de sécurité pour le ramipril ne diffère pas significativement chez les patients pédiatriques par rapport au profil de sécurité chez les adultes. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarant tout effet indésirable suspecté voir 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@afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg. Site internet : www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html **TITULAIRE DE L'autorisation de mise sur le marché** Sanofi Belgium - Leonardo Da Vinci 19 - 1831 Diegem Tél. : 02 / 710 54 00 - e-mail : info.belgium@sanofi.com **NUMEROS D'autorisation de mise sur le marché** TRITACE 2,5 mg comprimés : BE163931 (plaquettes thermofomées) TRITACE 5 mg comprimés : BE419544 (flocan) TRITACE 5 mg comprimés : BE163947 (plaquettes thermofomées) TRITACE 5 mg comprimés : BE419553 (flocan) TRITACE 10 mg comprimés : BE255367 (plaquettes thermofomées) TRITACE 10 mg comprimés : BE419562 (flocan) **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'autorisation** TRITACE 2,5 mg comprimés : 15.10.1993 / 10.11.2006 TRITACE 5 mg comprimés : 15.10.1993 / 10.11.2006 TRITACE 10 mg comprimés : 29.09.2003 / 05.02.2009 **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 21/06/2018.

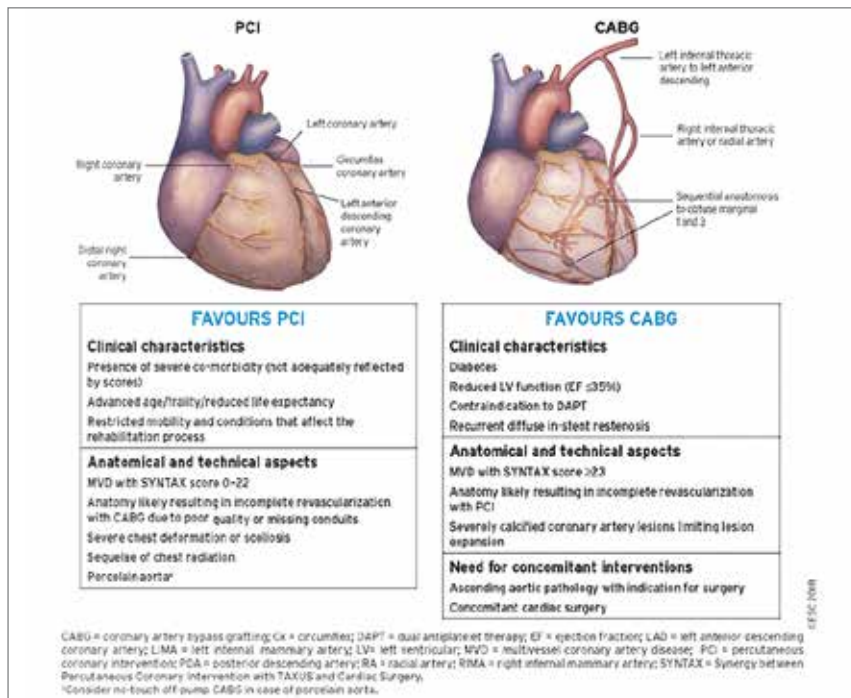


Figure 8: arguments en faveur de la chirurgie ou de l'angioplastie.

Quand faire une coronographie dans le syndrome coronaire aigu ?

Tous les patients ne nécessitent pas une coronographie en urgence, et la décision repose plus sur la clinique que sur les critères ECG ou biologiques. Il faut agir rapidement chez le patient en état de choc, le patient qui souffre ou qui a des arythmies ventriculaires préoccupantes. La troponine est un marqueur qui doit inciter à faire une coronographie dans les 24 heures. Chez les patients à faible risque, il faut donner un traitement médicamenteux et évaluer plus tard la nécessité de faire une coronographie.

Délai de prise en charge du STEMI

Un élément fort de ces recommandations est d'insister sur la mise en place des stratégies pour raccourcir le délai entre le 1^{er} contact téléphonique avec un médecin et l'obtention d'un véhicule à domicile pour transporter le patient vers un centre d'angioplastie.

Nouveautés dans le traitement antithrombotique

À la sortie de l'hôpital, la détermination de la durée du traitement antithrombotique dépend de l'événement clinique qualifiant et du risque hémorragique. Chez les patients coronariens stables, qui ont subi une angioplastie, un traitement de 6 mois d'antiagrégants plaquettaires en bithérapie est recommandé. Chez les patients à risque hémorragique élevé,

cette durée peut être ramenée à 3 mois avec un stent de nouvelle génération. Dans le syndrome coronaire aigu, avec ou sans décalage ST, la durée du traitement est de 12 mois avec également une réduction de la durée en cas de risque hémorragique élevé (Figure 9). Chez les patients sous anticoagulants oraux, une trithérapie est recommandée (anticoagulant oral + aspirine + antiagrégant plaquettaire) au moins pendant 1 mois. Après on essaie de réduire à une bithérapie associant l'anticoagulant soit à l'aspirine soit au clopidogrel. Après 1 an, la recommandation est une monothérapie avec l'anticoagulant oral.

Après la revascularisation...

Le Dr F. Philippe souligne l'importance de la mise en place d'un traitement optimal: BASIC. Ce traitement doit combiner bêtabloquant, antiagrégant ou combinaison d'antiagrégants plaquettaires, statines, IEC et contrôle des facteurs de risque. Il conclut: «Chez le coronarien, tout n'est pas dans la revascularisation, loin de là, il y a de la place pour le mode de vie, pour l'hygiène de vie, pour le traitement médical optimal... ce ne sont pas les guidelines au sens strict mais c'est ce qui doit prolonger la revascularisation et c'est tout à fait capital». ■

Référence: Neumann F.J. et al., 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. European Heart Journal 2019, 40 (2): 87-165

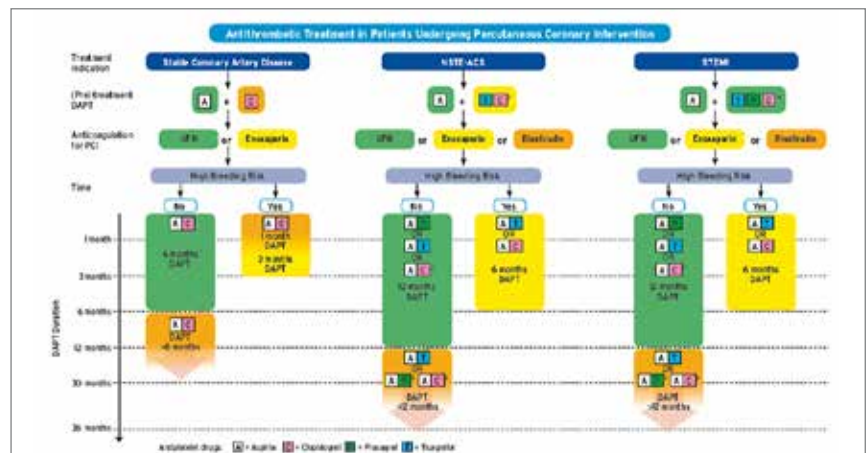


Figure 9: algorithme de la durée du traitement antithrombotique en fonction de l'événement clinique et du risque hémorragique.

Quatrième définition universelle de l'infarctus du myocarde

D'après une présentation du Dr Jean Beissel.

Ces dernières années, la définition de l'infarctus du myocarde a fait l'objet de plusieurs révisions sur base des caractéristiques cliniques, électrocardiographiques, angiographiques et, plus récemment, des biomarqueurs tels que la troponine.

What is new in the Guidelines?

What's new in the universal definition of myocardial infarction?
New concepts - Differentiation of myocardial infarction from myocardial injury. - Highlighting periprocedural myocardial injury after cardiac and non-cardiac procedures as discrete from myocardial infarction. - Consideration of electrical remodeling (cardiac memory) in assessing repolarization abnormalities with tachyarrhythmia, pacing, and other related conduction disturbances. - Use of cardiovascular magnetic resonance to define etiology of myocardial injury. - Use of computed tomographic coronary angiography in suspected myocardial infarction.
Updated concepts - Type 1 myocardial infarction: Emphasis on the causal relationship of plaque disruption with coronary artery thrombotic; new Figure 3. - Type 2 myocardial infarction: Settings with oxygen demand and supply imbalance unrelated to acute coronary artery thrombotic; new Figures 4 and 5. - Type 2 myocardial infarction: Relevance of presence or absence of coronary artery disease to prognosis and therapy. - Differentiation of myocardial injury from type 2 myocardial infarction; new Figure 6. - Type 3 myocardial infarction: Clarify why type 3 myocardial infarction is a useful category to differentiate from sudden cardiac death. - Types 4-5 myocardial infarction: Emphasis on distinction between procedure-related myocardial injury and procedure-related myocardial infarction. - Cardiac troponin: Analytical issues for cardiac troponin; new Figure 7. - Emphasis on the benefits of high-sensitivity cardiac troponin assays. - Considerations relevant to the use of rapid rule-out and rule-in protocols for myocardial injury and myocardial infarction. - Issues related to specific diagnostic change ('delta') criteria for the use of cardiac troponin to detect or exclude acute myocardial injury. - Consideration of new non-rate-related right bundle branch block with specific repolarization patterns. - ST-segment elevation in lead aVR with specific repolarization patterns, as a STEMI equivalent. - EKG detection of myocardial ischemia in patients with an implantable cardiac defibrillator or a pacemaker. - Enhanced role of imaging including cardiac magnetic resonance imaging for the diagnosis of myocardial infarction; new Figure 8.
New sections - Takotsubo syndrome. - MINOCA. - Chronic kidney disease. - Atrial fibrillation. - Regulatory perspective on myocardial infarction. - Silent or unrecognized myocardial infarction.

Figure 10: nouveautés dans les lignes directrices 2018.

Universal definitions of myocardial injury and myocardial infarction
Criteria for myocardial injury The term myocardial injury should be used when there is evidence of elevated cardiac troponin values (cTn) with at least one value above the 99th percentile upper reference limit (URL). The myocardial injury is considered acute if there is a rise and/or fall of cTn values.
Criteria for acute myocardial infarction (types 1, 2 and 3 MI) The term acute myocardial infarction should be used when there is acute myocardial injury with clinical evidence of acute myocardial ischemia and with detection of a rise and/or fall of cTn values with at least one value above the 99th percentile URL, and at least one of the following: - Symptoms of myocardial ischemia - New ischemic ECG changes - Development of pathological Q waves - Imaging evidence of new loss of viable myocardium or new regional wall motion abnormality in a pattern consistent with an ischemic etiology - Identification of a coronary thrombus by angiography or autopsy (not for types 2 or 3 MI) Post-mortem demonstration of acute atherothrombotic in the artery supplying the infarcted myocardium meets criteria for type 1 MI. Evidence of an imbalance between myocardial oxygen supply and demand unrelated to acute atherothrombotic meets criteria for type 2 MI. Cardiac death in patients with symptoms suggestive of myocardial ischemia and presumed new ischemic ECG changes before cTn values become available or abnormal meets criteria for type 3 MI.
Criteria for coronary procedure-related myocardial infarction (types 4 and 5 MI) Pericardial coronary intervention (PCI)-related MI is termed type 4a MI. Coronary artery bypass grafting (CABG)-related MI is termed type 5 MI. Coronary procedure-related MI is defined as an increase in cTn values >5 times for type 4a MI and >10 times for type 5 MI of the 99th percentile URL in patients with normal baseline values. Patients with elevated pre-procedural cTn values, in whom the pre-procedural cTn level is stable (≤20% variation) or falling, must meet the criteria for a type 1 or 2 MI. Post-mortem demonstration of a procedure-related thrombus meets the type 4a MI criteria or type 5 MI criteria if associated with a stent.
Criteria for prior or silent/unrecognized myocardial infarction Any one of the following criteria meets the diagnosis for prior or silent/unrecognized MI: - Abnormal Q waves with or without symptoms in the absence of new ischemic events - Imaging evidence of loss of viable myocardium in a pattern consistent with ischemic etiology - Pathohistological findings of a prior MI

Figure 11: définition universelle de l'infarctus du myocarde et de la lésion myocardique.

Infarctus du myocarde ou lésion myocardique ?

La principale nouveauté de cette nouvelle définition réside dans la distinction entre l'infarctus du myocarde (*myocardial infarction*) et la lésion myocardique (*myocardial injury*) (Figure 10).

Infarctus du myocarde

L'infarctus du myocarde de Type I (Figure 11), de loin le plus fréquent, désigne une lésion myocardique définie par une élévation ou une baisse de la troponine (de préférence la troponine cardiaque (cTn)) avec au moins une valeur supérieure à la limite normale supérieure du 99^{ème} percentile, associée à des signes

d'ischémie. L'infarctus du myocarde de type I regroupe le STEMI (avec élévation du segment ST) et le N-STEMI (infarctus du myocarde sans élévation du segment ST et angor instable).

L'infarctus du myocarde de type 2 se rencontre fréquemment en pratique clinique et a un pronostic plus défavorable que celui de l'infarctus du myocarde de type 1. Les recommandations insistent sur la diversité des mécanismes responsables du déséquilibre entre l'apport et les besoins en oxygène du myocarde (Figure 12).

Dans la mise à jour 2018, une nouvelle section est consacrée à MINOCA, un infarctus du myocarde sans sténose

des artères coronariennes (Figure 10). La prévalence de MINOCA est estimée à 6-8% chez les patients atteints d'un infarctus du myocarde. La rupture de la plaque d'athérosclérose et la thrombose coronarienne peuvent être une cause de MINOCA (IM de type 1). Toutefois, un spasme coronarien et une dissection coronarienne spontanée peuvent également être en cause (IM de type 2).

La lésion myocardique

Des lésions myocardiques avec nécrose peuvent être détectées sans pour autant qu'il y ait ischémie. Une lésion myocardique est définie par une élévation de la cTn avec au moins une

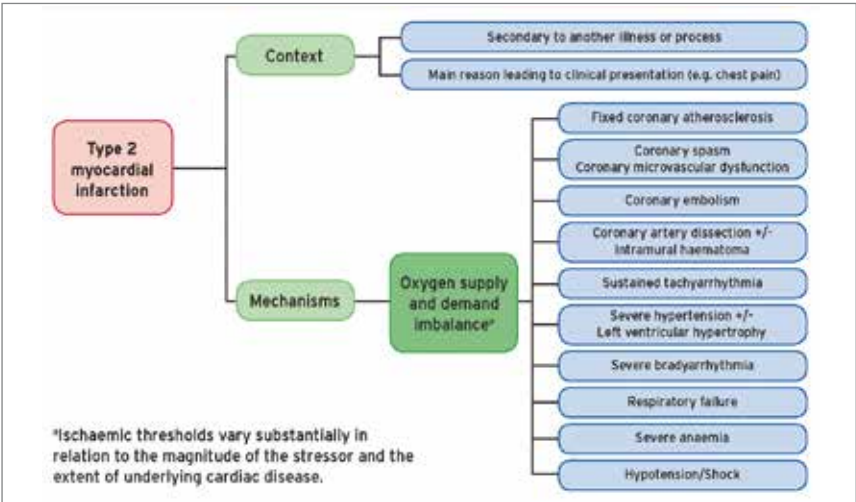


Figure 12: contexte et mécanismes de l'infarctus du myocarde de type 2.

valeur supérieure à la limite normale supérieure du 99^{ème} percentile. La lésion est considérée comme aiguë s'il y a une élévation ou une baisse de la cTn (Figure 11). La lésion myocardique peut être associée à des pathologies cardiaques (insuffisance cardiaque, myocardite, cardiomyopathie...) mais également à des affections systémiques (septicémie, maladies infec-

tieuses, insuffisance rénale chronique, AVC, exercice intense, etc.).

La troponine

Malgré la place centrale accordée à la troponine dans la définition de l'infarctus du myocarde, le Dr Beissel souligne que «la troponine est avant tout un outil de triage plutôt qu'un

outil diagnostic précis» (Figure 13). Les stratégies basées sur la troponine ne devraient être utilisées qu'en conjonction avec une évaluation clinique complète. Le pourcentage de patients admissibles à l'exclusion ou à l'inclusion varie considérablement selon l'algorithme sous-jacent, le test cTn utilisé et le contexte clinique. Ces stratégies ne devraient être appliquées qu'après que l'ECG initial ait exclu l'infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST. Enfin, toutes les stratégies de triage devraient être intégrées aux procédures opérationnelles normalisées des urgences.

Syndrome de tako-tsubo

La mise à jour 2018 a également vu l'apparition d'une nouvelle section relative au syndrome de tako-tsubo (TTS) qui peut mimer l'infarctus du myocarde. Il se produit chez environ 1 à 2% des patients présentant un STEMI soupçonné et, lorsque la présentation est retardée, elle peut aussi imiter un non-STEMI. L'apparition du TTS est souvent, mais pas toujours, déclenchée par un stress émotionnel ou physique intense. Plus de 90% des patients sont des femmes ménopausées. Des complications cardiovasculaires aiguës surviennent chez environ 50% des patients présentant un STT, et la mortalité chez les patients hospitalisés est semblable à celle du STEMI (4 à 5%) en raison d'un choc cardiogénique, d'une rupture ventriculaire ou d'arythmies malignes. Le diagnostic de TTS doit être suspecté lorsque les manifestations cliniques et les anomalies électrocardiographiques sont disproportionnées par rapport au degré d'élévation des valeurs de cTn et lorsque la distribution des anomalies des mouvements de la paroi ventriculaire gauche n'est pas corrélée à la distribution d'une seule artère coronaire. ■

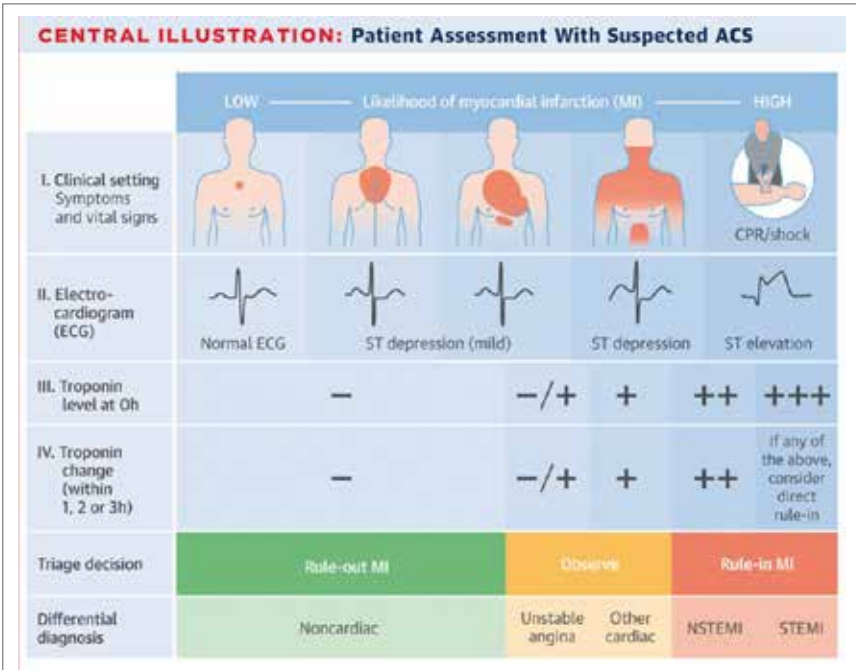


Figure 13: exemple d'évaluation de la probabilité qu'un patient ait un infarctus du myocarde sur base de la clinique, du tracé ECG et de la variation de la troponine.

Référence: Thygesen et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). European Heart Journal 2019, 40 (3): 237–269

BIPRESSIL[®]

bisoprolol fumarate / perindopril arginine

LIPERTANCE[®]

atorvastatine / perindopril arginine / amlodipine

COVERAM[®]

perindopril arginine / amlodipine

TRIPLIXAM[®]

perindopril arginine / indapamide / amlodipine

COVERSYL[®]

perindopril arginine

COVERSYL PLUS[®]

perindopril arginine / indapamide

Prise en charge des maladies cardiovasculaires pendant la grossesse: guidelines 2018 (ESC)

D'après une présentation du Dr Rougui Sow.

Les maladies cardiovasculaires restent une cause majeure de mortalité maternelle. Depuis la publication des lignes directrices 2012, de nouvelles données se sont accumulées, en particulier sur l'évaluation des risques et l'utilisation des médicaments cardiovasculaires. Une révision des recommandations s'est donc avérée nécessaire

Evaluation du risque associé à la grossesse

	mWHO I	mWHO II	mWHO II-III	mWHO III	mWHO IV
Diagnosis (if otherwise well and uncomplicated)	Small or mild: – pulmonary stenosis – patent ductus arteriosus – mitral valve prolapse Successfully repaired simple lesions (atrial or ventricular septal defect, patent ductus arteriosus, anomalous pulmonary venous drainage) Atrial or ventricular ectopic beats, isolated	Unoperated atrial or ventricular septal defect Repaired tetralogy of Fallot Most arrhythmias (supraventricular arrhythmias) Turner syndrome without aortic dilatation	Mild left ventricular impairment (EF >45%) Hypertrophic cardiomyopathy Native or tissue valve disease not considered WHO I or IV (mild mitral stenosis, moderate aortic stenosis) Marfan or other HTAD syndrome without aortic dilatation Aortic <45 mm in bicuspid aortic valve pathology Repaired coarctation Atrioventricular septal defect	Moderate left ventricular impairment (EF 30-45%) Previous peripartum cardiomyopathy without any residual left ventricular impairment Mechanical valve Systemic right ventricle with good or mildly decreased ventricular function Pulmon circulation, if otherwise the patient is well and the cardiac condition uncomplicated Unrepaired cyanotic heart disease Other complex heart disease Moderate mitral stenosis Severe asymptomatic aortic stenosis Moderate aortic dilatation (40-45 mm in Marfan syndrome or other HTAD; 45-50 mm in bicuspid aortic valve, Turner syndrome, ASI 20-25 mm/m ² , tetralogy of Fallot <50 mm) Ventricular tachycardia	Pulmonary arterial hypertension Severe systemic ventricular dysfunction (EF <30% or R2/4A class II-IV) Previous peripartum cardiomyopathy with any residual left ventricular impairment Severe mitral stenosis Severe symptomatic aortic stenosis Systemic right ventricle with moderate or severely decreased ventricular function Severe aortic dilatation (>45 mm in Marfan syndrome or other HTAD; >50 mm in bicuspid aortic valve, Turner syndrome, ASI >25 mm/m ² , tetralogy of Fallot >50 mm) Vascular Ehlers-Danlos Severe (re)coarctation Fusion with any complication
Risk	No detectable increased risk of maternal mortality and no/mild increased risk in morbidity	Small increased risk of maternal mortality or moderate increase in morbidity	Intermediate increased risk of maternal mortality or moderate to severe increase in morbidity	Significantly increased risk of maternal mortality or severe morbidity	Extremely high risk of maternal mortality or severe morbidity
Maternal cardiac event rate	2.5-5%	5.7-10.5%	10-19%	19-27%	40-100%
Counseling	Yes	Yes	Yes	Yes; expert counseling required	Yes; pregnancy contraindicated; if pregnancy occurs, termination should be discussed
Care during pregnancy	Local hospital	Local hospital	Referral hospital	Expert centre for pregnancy and cardiac disease	Expert centre for pregnancy and cardiac disease
Minimal follow-up visits during pregnancy	Once or twice	Once per trimester	Bimonthly	Monthly or bimonthly	Monthly
Location of delivery	Local hospital	Local hospital	Referral hospital	Expert centre for pregnancy and cardiac disease	Expert centre for pregnancy and cardiac disease

Figure 14: mise à jour de la classification OMS permettant d'évaluer le risque cardiovasculaire chez la femme enceinte ainsi que le risque fœtal.



L'OMS a mis à jour sa classification permettant l'évaluation du risque cardiovasculaire chez la femme enceinte ainsi que le risque fœtal, mWHO I étant la classe ayant le risque le plus faible et mWHO IV la classe associée au risque le plus important (Figure 14).

Avec ces nouvelles guidelines, il y a désormais une notion de «*pregnancy heart team*»: pour toute patiente présentant un risque modéré ou élevé de complications pendant la grossesse (mWHO II-III, III et IV), le conseil et la prise en charge avant et pendant la grossesse et durant la période autour de l'accouchement doivent être assurés par une équipe multidisciplinaire dans un centre spécialisé.

Recommendations for the management of hypertension		
Recommendations	Class ^a	Level ^b
Low-dose aspirin (100–150 mg daily) is recommended in women at high or moderate risk of pre-eclampsia from week 12 to weeks 36–37. ^{343,344}	I	A
In women with gestational hypertension or pre-existing hypertension superimposed by gestational hypertension, or with hypertension and subclinical organ damage or symptoms, initiation of drug treatment is recommended at SBP >140 mmHg or DBP >90 mmHg. ¹⁵⁵ In all other cases, initiation of drug treatment is recommended if SBP ≥150 mmHg or DBP ≥95 mmHg. ^{344,375}	I	C
SBP ≥170 mmHg or DBP ≥110 mmHg in a pregnant woman is an emergency, and hospitalization is recommended.	I	C
Methyldopa (B), labetalol (C), and calcium antagonists (C) are recommended for the treatment of hypertension in pregnancy. ^{51,379,380}	I	B (methyldopa) C (labetalol and calcium antagonists)
In women with gestational hypertension or mild pre-eclampsia, delivery is recommended at 37 weeks. ³⁸³	I	B
It is recommended to expedite delivery in pre-eclampsia and with adverse conditions such as visual disturbances or haemostatic disorders.	I	C
In pre-eclampsia associated with pulmonary oedema, nitroglycerin given as an intravenous infusion is recommended. ³⁸¹	I	C
In severe hypertension, drug treatment with intravenous labetalol, or oral methyldopa or nifedipine, is recommended. ¹⁵	I	C
Limitation of weight gain to <6.8 kg should be considered in obese women. ³⁷⁷	IIa	C
ACE inhibitors, ARBs, or direct renin inhibitors are not recommended. ^{51,385,381}	III	C

ACE = angiotensin-converting enzyme; ARB = angiotensin receptor blocker; BP = blood pressure; DBP = diastolic blood pressure; SBP = systolic blood pressure.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

Figure 15: recommandations pour la prise en charge de l'hypertension artérielle chez la femme enceinte.

Pour de nombreuses patientes, une grossesse implique un très gros risque et est dès lors contre-indiquée.

Cette nécessité de *pregnancy heart team* est également importante lors de la prise en charge des femmes porteuses d'une prothèse valvulaire mécanique.

Pour de nombreuses patientes, une grossesse implique un très gros risque et est dès lors contre-indiquée. Il s'agit notamment des patientes ayant eu recours à une intervention de Fontan, une opération de

coarctation et les patientes avec une dysfonction ventriculaire systémique sévère (EF <30% ou NYHA class III-IV).

Cela illustre l'importance du dépistage et de la communication avec un prestataire de soins avant une grossesse.

Pathologies CV et grossesse, les points-clés

Hypertension artérielle (Figure 15)

- Les traitements par méthyldopa, labétalol et les antagonistes calciques sont recommandés en cas d'HTA liée à la grossesse.
- De faibles doses d'aspirine sont recommandées chez les femmes

ayant un risque modéré à élevé de prééclampsie à partir de la 12^{ème} semaine de grossesse jusqu'à la 36-37^{ème} semaine.

- Les patientes ayant une pression artérielle systolique supérieure à 140mmHg ou une pression artérielle diastolique supérieure à 90mmHg doivent être hospitalisées afin d'initier un traitement approprié.
- Enfin, les sartans, les inhibiteurs ACE et les inhibiteurs de la rénine sont fortement contre-indiqués.

Maladie thrombo-embolique veineuse (Figure 16)

- Simplification de la prise en charge: l'héparine à bas poids moléculaire est recommandée tant pour la thrombose veineuse profonde (TVP) que pour l'embolie pulmonaire (EP).
- Les D-dimères ne sont plus dans l'algorithme de diagnostic. Pour diagnostiquer la TVP, les guidelines recommandent de pratiquer un examen d'échographie-doppler des membres inférieurs. Quand l'examen est négatif mais qu'il y a malgré tout une suspicion, il est recommandé de pratiquer une IRM. Le scanner, classiquement utilisé pour le diagnostic de l'EP, doit être évité en raison de l'irradiation associée à cet examen sauf s'il n'y a pas d'autre moyen de dépister l'EP.
- Enfin, les anticoagulants oraux sont contre-indiqués.

Arythmies

- La flécaïnide est généralement recommandée.
- Le sotalol est réservé au cas particulier de la tachycardie idiopathique ventriculaire soutenue.

Cardiopathies valvulaires

- Une intervention est recommandée avant la grossesse, chez toute patiente atteinte d'une sténose mitrale inférieure à 1 cm², même asymptomatiques.

Recommendations	Class ^a	Level ^b
LMWH is recommended for the prevention and treatment of VTE in pregnant patients. ¹³	I	B
For high-risk women, it is recommended to give a weight-related prophylactic dose of LMWH (e.g. enoxaparin 0.5 mg/kg once daily). ¹³	I	B
A documented assessment of risk factors for VTE before pregnancy or in early pregnancy is recommended in all women. ⁴¹⁷	I	C
It is recommended that the therapeutic dose of LMWH is based on body weight. ¹⁴	I	C
Thrombolytics to manage patients with pulmonary embolism is only recommended in patients with severe hypotension or shock. ²⁷	I	C
In high-risk women, it is recommended to convert LMWH to UFH at least 36 h prior to delivery and stop the UFH infusion 4–6 h prior to anticipated delivery. aPTT should be normal before regional anaesthesia. ²²	I	C
In low-risk women on therapeutic LMWH, induction or caesarean section is recommended to be performed 24 h after the last dose of LMWH. ²²	I	C
For women after in vitro fertilization complicated by OHSS, thromboprophylaxis with LMWH is recommended during the first trimester. ⁴¹⁸	I	C
In women who are on antenatal anticoagulation, it should be considered to actively manage the third stage of labour with oxytocin. ¹⁰⁶	IIa	C
If compression ultrasound is negative, using magnetic resonance venography should be considered to diagnose pelvic thrombosis before using computed tomography pulmonary angiography or ventilation perfusion scanning. ⁵⁹	IIa	C
In women on therapeutic LMWH, planned delivery should be considered at around 39 weeks to avoid the risk of spontaneous labour while fully anticoagulated (LMWH is only partially reversed with protamine). ⁴¹⁹	IIa	C
Direct oral anticoagulants are not recommended in pregnancy. ⁴²⁰	III	C

aPTT = activated partial thromboplastin time; LMWH = low molecular weight heparin; OHSS = ovarian hyperstimulation syndrome; UFH = unfractionated heparin; VTE = venous thrombo-embolism.
^aClass of recommendation.
^bLevel of evidence.

Figure 16: recommandations pour la prise en charge de la maladie thrombo-embolique veineuse chez la femme enceinte.

- Une intervention est également recommandée chez les patientes atteintes de sténose aortique sévère symptomatique, en cas de dysfonction ventriculaire gauche (LVEF < 50%) ou si la patiente développe des symptômes lors d'un test à l'effort.

Valves prothétiques

Dans les précédentes lignes directrices, les anticoagulants et les antivitaminés K (AVK) n'étaient pas recommandés lors du premier trimestre de grossesse, en raison d'un risque de pathologies fœtales et de malformations. Des nouvelles données ont montré que le risque d'atteinte fœtale lié aux AVK était dose-dépendant.

- Au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse, un relai vers une héparine de bas poids moléculaire est conseillé chez les patientes sous doses élevées d'AVK, en milieu hospitalier. Si la

dose est faible, les AVK peuvent être poursuivis.

- A partir du 2^{ème} trimestre, toutes les patientes peuvent être traitées par AVK et, ce, jusqu'à la 36^{ème} semaine de grossesse.
- L'anticoagulation par AVK doit être interrompue à la 36^{ème} semaine et relayée par une héparine de bas poids moléculaire ou une héparine non fractionnée, en milieu hospitalier;
- La patiente devra être mise sous héparine non fractionnée 36 heures avant l'accouchement.

Cardiopathie ischémique

- Les patientes souffrant de cardiopathie ischémique restent à risque jusqu'à 3 mois après l'accouchement et doivent donc bénéficier d'un suivi post-partum.
- Chez les patientes sous antiagrégants plaquettaires autres que

l'aspirine, l'allaitement est contre-indiqué.

Cardiomyopathie et insuffisance cardiaque

- Il est recommandé que les patientes enceintes souffrant de cardiomyopathie associée à une insuffisance cardiaque soient traitées comme des patientes non enceintes, tant que les médicaments choisis ne soient pas contre-indiqués en cas de grossesse.
- Autre nouveauté, on préconise aussi dans ce cas-là l'utilisation de la bromocriptine chez les patientes souffrant d'insuffisance cardiaque après l'accouchement, pour interrompre la lactation. Certaines études ont montré que cela améliorerait le pronostic de la patiente.

Médicaments et grossesse

Il existe de nombreux sites permettant de vérifier si un médicament est indiqué en cas de grossesse. Parmi les sites en français, on retrouve le site de référence <https://lecrat.fr/>.

Dans les anciennes lignes directrices, il était recommandé de se baser sur les catégories de la FDA, mais ceci n'est désormais plus le cas.

Quel mode d'accouchement ?

- L'accouchement par voie basse est le premier choix pour la majorité des patientes.
- Les indications pour une césarienne sont: l'accouchement prématuré chez les patientes sous OACs, une pathologie aortique agressive, une insuffisance cardiaque aiguë intraitable, des formes graves d'HTA pulmonaire. ■

Référence: Regitz-Zagrosek V. et al . 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy. European Heart Journal 2018, 39 (34): 3165–3241

RÉDUIRE LE LDL-C ET LE RISQUE CV¹

REPATHA® : BOUSCULEZ LE STATU QUO

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir la rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT : Repatha 140 mg solution injectable en stylo prérempli. **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque stylo prérempli contient 140 mg d'evolocumab dans 1 mL de solution. Repatha est un anticorps monoclonal IgG2 humain produit par la technologie de l'ADN recombinant dans des cellules ovariennes de hamster chinois (CHO). Pour la liste complète des excipients, voir la rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE :** Solution injectable (injection) (SureClick). La solution est claire à opalescente, incolore à légèrement jaune, et pratiquement sans particules. **4. INFORMATIONS CLINIQUES : 4.1 Indications thérapeutiques :** Hypercholestérolémie et dyslipidémie mixte ; Repatha est indiqué chez l'adulte présentant une hypercholestérolémie primaire (hétérozygote familiale et non familiale) ou une dyslipidémie mixte, en complément d'un régime alimentaire ; en association avec une statine seule ou une statine avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients ne pouvant atteindre les objectifs de LDL-C, sous statine à dose maximale tolérée ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Hypercholestérolémie familiale homozygote : Repatha est indiqué chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes. **Maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie :** Repatha est indiqué chez les adultes présentant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse établie (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral ou artériopathie périphérique) pour réduire le risque cardiovasculaire en diminuant le taux de LDL-C, en complément de la correction des autres facteurs de risque : en association avec une statine à la dose maximale tolérée avec ou sans autres thérapies hypolipémiantes ou, seul ou en association avec d'autres thérapies hypolipémiantes chez les patients intolérants aux statines, ou chez qui les statines sont contre-indiquées. Pour les résultats des études relatives aux effets sur le LDL-C, les événements cardiovasculaires et les populations étudiées, voir rubrique 5.1. **4.2 Posologie et mode d'administration :** Avant de débuter le traitement par Repatha, certaines causes secondaires de l'hyperlipidémie ou de la dyslipidémie mixte (ex : syndrome néphrotique, hypothyroïdie) doivent être exclues. **Posologie :** Hypercholestérolémie primaire et dyslipidémie mixte chez l'adulte : La dose recommandée de Repatha est soit de 140 mg toutes les deux semaines, soit de 420 mg une fois par mois, les deux doses étant cliniquement équivalentes. Hypercholestérolémie familiale homozygote chez l'adulte et l'adolescent à partir de 12 ans : La dose initiale recommandée est de 420 mg une fois par mois. Après 12 semaines de traitement, en l'absence de réponse cliniquement significative, la fréquence d'administration peut être portée à 420 mg toutes les deux semaines. Repatha peut être auto-administré par le patient après avoir reçu une formation adéquate. L'administration de Repatha peut également être effectuée par des personnes formées à l'administration du produit. À usage unique exclusivement. Pour plus d'informations concernant l'administration, voir la rubrique 6.6 et le mode d'emploi fourni dans l'emballage. **4.3 Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables :** **Résumé du profil de sécurité :** Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés au cours des essais pivots, aux doses recommandées, étaient une rhinopharyngite (7,4 %), une infection des voies respiratoires supérieures (4,6 %), des dorsalgies (4,4 %), des arthralgies (3,9 %), la grippe (3,2 %), et des réactions au site d'injection (2,2 %). Le profil de sécurité dans la population présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote était cohérent avec celui démontré au sein de la population atteinte d'hypercholestérolémie primaire et de dyslipidémie mixte. **Tableau résumé des effets indésirables :** Les effets indésirables rapportés lors des essais pivots contrôlés sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence dans le tableau 1 ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Tableau 1. Effets indésirables observés sous Repatha : Infections et infestations :** Fréquent : Grippe, rhinopharyngite, infection des voies respiratoires supérieures. **Affections du système immunitaire :** Fréquent : Éruption cutanée ; Peu fréquent : Urticaire. **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : Nausées. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Fréquent : Dorsalgie, arthralgie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Fréquent : Réactions au site d'injection¹. Voir la rubrique Description de certains effets indésirables. **Description de certains effets indésirables : Réactions au site d'injection :** Les réactions au site d'injection les plus fréquentes étaient une ecchymose, un érythème, une hémorragie, une douleur au site d'injection et un gonflement. **Population pédiatrique :** Les données concernant l'administration de Repatha chez l'enfant sont limitées. Quatorze patients âgés de ≥ 12 à < 18 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale homozygote ont été inclus dans les études cliniques. Aucune différence en matière de sécurité n'a été constatée entre les patients adultes et les patients adultes présentant une hypercholestérolémie familiale homozygote. La sécurité et l'efficacité de Repatha n'ont pas été établies pour la population pédiatrique présentant une hypercholestérolémie primaire et une dyslipidémie mixte. **Sujets âgés :** Parmi les 18 546 patients traités par Repatha au cours des essais cliniques en double aveugle, 7 656 (41,3 %) avaient ≥ 65 ans, et 1 500 (8,1 %) avaient ≥ 75 ans. Aucune différence globale en termes de sécurité ou d'efficacité n'a été constatée entre ces patients et des patients plus jeunes. **Immunogénicité :** Dans des études cliniques, 0,3 % des patients (48 patients sur 17 992) qui ont reçu au moins une dose de Repatha ont développé des anticorps de liaison. Chez les patients dont le sérum a été testé positif aux anticorps de liaison, la présence d'anticorps neutralisants a également été évaluée et aucun des patients ne présentait d'anticorps neutralisants. La présence d'anticorps de liaison anti-evolocumab n'a pas eu d'impact sur le profil pharmacocinétique, la réponse clinique ou la sécurité de Repatha. **Déclaration des effets indésirables suspectés :** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : **Belgique :** Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance ; EUROSTATION II ; Place Victor Horta, 40/40 ; B-1060 Bruxelles ; adversedrugreactions@fago-atmps.be. **Luxembourg :** Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments ; Villa Louvigny – Allée Marconi ; L-2120 Luxembourg ; <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Amgen Europe B.V., Minervum 7061, 4817 ZK Breda, Pays-Bas. **Représentant local :** s.a. Amgen, Telecomlaan 5-7, B-1831 Diegem, tél 02/775.27.11. **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** EU/1/15/1016/002-005. **Statut légal de délivrance :** Médicament sur prescription médicale. **Date de mise à jour du RCP abrégé :** mai 2018.

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

E.R. s.a. Amgen Telecomlaan 5-7 1831 Diegem - BL-P-145-0815-112147(7) – date de création 13 décembre 2018

Guidelines relatives au diagnostic et à la prise en charge de la syncope

D'après une présentation du Dr Carlo Dimmer.

A la base de ces nouvelles directives (Figure 17), un groupe de travail multidisciplinaire, composé d'une minorité de cardiologues, d'experts en médecine d'urgence, médecine interne et physiologie, neurologie et maladies autonomes, gériatrie et soins infirmiers, a fait le point sur les nouvelles données qui couvrent tous les aspects de la prise en charge des différentes formes de syncope et de la perte de connaissance transitoire (TLOC).

La syncope est définie par une perte de connaissance transitoire à début rapide, de durée généralement brève, spontanément résolutive, s'accompagnant d'une perte de tonus postural avec retour rapide à un état de conscience normal et est due à une hypoperfusion globale cérébrale. Un

arrêt circulatoire de 6 à 8 secondes est généralement suffisant pour mener à une hypoperfusion et provoquer une perte de connaissance. Enfin, on observe généralement une perte de connaissance lors du Tilt-test lorsque la TA est inférieure à 60 mmHg. Les syncopes font partie des pertes de



connaissances transitoires (TLOC). Il s'agit d'un phénomène relativement fréquent: environ 50% de la population perdent connaissance au moins une fois au cours de leur vie, avec deux pics de fréquence: le premier aux alentours de 20 ans, souvent associé à des phénomènes vasovagaux, et l'autre à partir de 50 ans, en cas de problèmes d'hypotension orthostatique, d'arythmie, etc.

What is new in the Guidelines?

CHANGE IN RECOMMENDATIONS 2009	2018	CHANGE IN RECOMMENDATIONS 2009	2018
Contraindications to CSM		Syncope & AF: catheter ablation	Expert opinion
Tilt testing: indication for syncope ^{23, 24, 109-108, 10-107}		ICD: LVEF >35% and syncope ⁴⁶	
Tilt testing for educational purposes ¹⁰⁹⁻¹⁰⁷		Syncope & high risk HCM: ICD ⁴⁴	
Tilt testing: diagnostic criteria ^{23, 24, 109-108, 10-107}		Syncope & ARVC: ICD ⁴⁵	
Tilt testing for assessing therapy		Psychiatric consultation for PPS	Expert opinion
Holter for unexplained syncope ⁴¹			
ECG monitoring: presyncope & asymptomatic arrhythmias			
Adenosine triphosphate test			
EPS-guided pacemaker: prolonged SNRT ⁷⁷⁻²¹²			
EPS-guided pacemaker: HV >70 ms ^{106, 214, 215, 221}			
Empiric pacing in bifascicular block ^{212, 225, 344}			
Therapy of reflex syncope: PCM ^{109-107, 263, 264}			
Therapy of OH: PCM ¹⁰⁶			
Therapy of OH: abdominal binders ^{23, 300, 321}			
Therapy of OH: head-up tilt sleeping ^{104, 322, 323}			
Syncope & SVT/VT: AA drugs			
Expert opinion			

2018 NEW RECOMMENDATIONS (only major included)
Management of syncope in ED (section 4.1.2)
• Low-risk: discharge from ED
• High-risk: early intensive evaluation in ED, SU versus admission
• Neither high or low; observation in ED or in SU instead of being hospitalized
Video recording (section 4.2.5):
• Video recordings of spontaneous events
ILR indications (section 4.2.4.7):
• In patients with suspected unproven epilepsy
• In patients with unexplained falls
ILR indications (section 5.6):
• In patients with primary cardiomyopathy or inheritable arrhythmogenic disorders who are at low risk of sudden cardiac death, as alternative to ICD

Figure 17: nouveautés dans les lignes directrices 2018.

Diagnostic de la syncope

Les nouvelles lignes directrices insistent sur la mise au point au point d'algorithmes-diagnostic aux urgences pour déterminer le diagnostic précis et pour évaluer la gravité de la syncope et la nécessité d'une hospitalisation éventuelle. Elles proposent également la création d'unités de syncope. L'autre nouveauté, déjà évoquée dans les précédentes guidelines, est l'utilisation de dispositifs enregistrant les événements spontanés.

Dans l'évaluation de type clinique, on se posera 4 grandes questions (Figure 18): 1) Y a-t-il une perte de connaissance ? Si oui, 2) s'agit-il d'une syncope ?

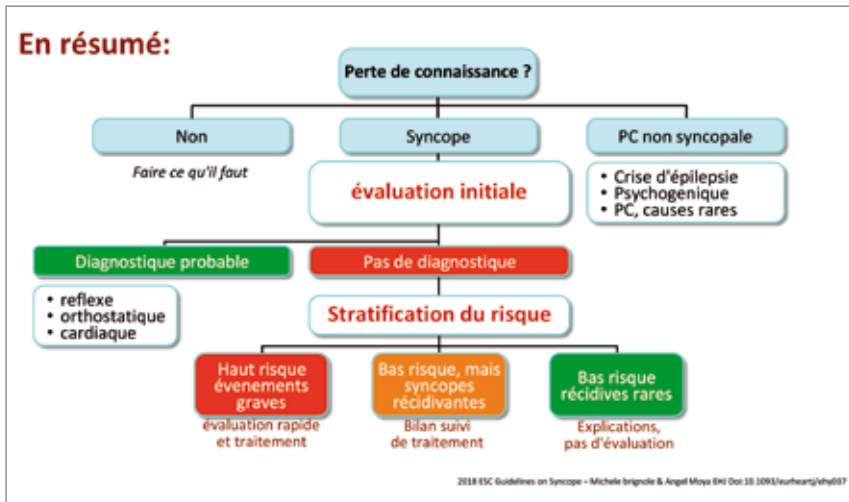


Figure 18: algorithme pour l'évaluation initiale et la stratification des risques des patients présentant une syncope.

La perte de connaissance est un symptôme de 3 pathologies: la syncope, la crise d'épilepsie et la pseudo-syncope psychogénique. D'autres pathologies sont associées à une perte de connaissance, mais il s'agit de cas plus rares.

La figure 19 fournit un certain nombre de facteurs qui aident à différencier la syncope des crises d'épilepsie. Les pseudo-syncopes sont très fréquentes (il peut y avoir 3-4 épisodes par jour), durent longtemps (plus de 10 minutes) et les yeux sont fermés, ce qui

Clinical feature	Syncope	Epileptic seizures
Useful features (contd)		
Tongue bite	Rare, tip of tongue	Side of tongue (rarely bilateral)
Duration of LOC	10–30 seconds	May be many minutes
Confusion after attack	No understanding of situation for <10 seconds in most syncope,	Memory deficit, i.e. repeated questions without imprinting for many minutes
Features of limited utility		
Incontinence	Not uncommon	Common
Myoclonus	Very often	~60%,
Eyes open	Frequent	Nearly always
Fatigue and sleep afterwards	Common, particularly in children	Very common
Presence of trigger	Very often.	Rare.
Nature of trigger	Emotions for VVS; specific trigger for situational syncope; standing for OH.	Flashing lights is best known; also range of rare triggers.
Prodromes	Autonomic activation in reflex syncope, light-headedness in OH, palpitations in cardiac syncope).	Epileptic aura: repetitive (includes déjà vu) Epigastric aura and/or an unusual unpleasant smell.
Myoclonus	<10, irregular in amplitude, asynchronous, asymmetrical; - Starts after the onset of LOC.	20–100, synchronous, symmetrical, hemilateral. - The onset mostly coincides with LOC. - Clear long-lasting automatisms as chewing or lip smacking at the mouth.

www.escardio.org/guidelines 2018 ESC Guidelines on Syncope - Michèle Brignole & Angel Moya EHJ Doi:10.1093/eurheartj/ehy037

Figure 19: différenciation entre la syncope et la crise d'épilepsie.

n'est pas le cas lors d'une syncope ou d'une crise d'épilepsie. Malheureusement, la pseudo-syncope peut être associée à de vraies syncopes.

S'il s'agit d'une syncope, il faut alors se demander de 3) quelle forme de syncope il s'agit. S'agit-il d'une syncope réflexe (la plus fréquente, 60% des cas), d'une syncope cardiaque (15% des cas) ou d'une syncope due à une hypotension orthostatique (5-10% des cas) ?

Comment déterminer s'il s'agit d'une syncope vasovagale ou réflexe ?

- Les prodromes: ceux-ci sont généralement d'origine vagale, avec une pâleur, transpiration, envie de vomir, etc.
- Le contexte: le patient est en général dans un état de stress.
- Importance de l'historique du patient: souvent, les patients atteints de syncope réflexe souffrent de syncope de manière récurrente, en particulier si les premiers épisodes datent d'avant l'âge de 40 ans.
- L'absence de maladie CV peut également aider au diagnostic. Toutefois, un patient souffrant de maladie CV peut faire une syncope réflexe.

Comment déterminer s'il s'agit d'une syncope orthostatique ?

- La syncope arrive souvent en position debout.
- Peut faire suite à un exercice violent, lorsque le patient s'arrête trop brusquement.
- Les médicaments vasopresseurs peuvent favoriser une syncope orthostatique.
- La présence d'une neuropathie autonome ou de la maladie de parkinson.

Comment déterminer s'il s'agit d'une syncope cardiaque ?

- Syncope se produisant pendant l'effort ou en position couchée.
- Apparition soudaine de palpitations,

Risk stratification at the initial evaluation			
Syncopal event		Past medical history	
Low-risk	High-risk (red flag)	Low-risk	High-risk (red flag)
Syncopal event 1. Associated with prodrome typical of reflex syncope (e.g. light-headedness, feeling of warmth, sweating, nausea, vomiting). 2. After sudden unexpected unpleasant sight, sound, smell, or pain. 3. After prolonged standing or crowded, hot places. 4. During a meal or postprandial. 5. Triggered by cough, defaecation, or	Major 1. New onset of chest discomfort, breathlessness, abdominal pain, or headache. 2. Syncope during exertion or when supine. 3. Sudden onset palpitation immediately followed by syncope. Minor (high risk only if associated with structural heart disease or abnormal ECG) 1. No warning symptoms or short (<10 s)	Past medical history 1. Long history (years) of recurrent syncope with low-risk features with the same characteristics of the current episode 2. Absence of structural heart disease.	Major 1. Severe structural or coronary artery disease (heart failure, low LVEF or previous myocardial infarction).
ECG		Physical examination	
Low-risk	High-risk (red flag)	Low-risk	High-risk (red flag)
ECG 1. Normal ECG.	Major 1. ECG changes consistent with acute ischaemia. 2. Mobitz II second- and third-degree AV block. 3. Slow AF (<40 b.p.m.). 4. Persistent sinus bradycardia (<40 b.p.m.). 5. Bundle branch block or IVCD. 6. Q waves consistent with CAD or cardiomyopathy. 7. Sustained and non-sustained VT. 8. Dysfunction of a pacemaker or ICD. 9. Type 1 Brugada pattern. 10. Long QT.	Physical examination Normal examination.	Major 1. Unexplained systolic BP in the ED <90 mmHg. 2. Suggestion of gastrointestinal bleed on rectal examination. 3. Persistent bradycardia (<40 b.p.m.) in awake state and in absence of physical training. 4. Undiagnosed systolic murmur.

Figure 20: évaluation du risque sur base de la description de la syncope, de l'historique médical, de l'examen physique et de l'ECG.

suivies immédiatement par la syncope.

- Présence de maladie CV.
- En cas d'examen ECG anormal.

Dans 50% des cas, le diagnostic se pose assez rapidement. Cependant, il reste 50% des patients, pour lesquels le bilan initial est non conclusif.

Enfin, si le bilan initial n'est pas conclusif, il faut alors se demander 4) quel est le risque pour le patient.

Lors de l'examen initial le risque est évalué sur base de la description de la syncope, l'historique médical, l'examen physique et l'ECG (fig. 20).

Traitement de la syncope

Il est à noter que la majorité des patients souffrent de syncope réflexe ou d'hypotension orthostatique. Si les épisodes sont rares ou prévisibles, il est dès lors important d'éduquer le

patient (boire davantage, manger plus salé s'il n'y a pas de contre-indication, éviter les facteurs déclencheurs, tilt-training, etc.), et de le rassurer (Figure 21).

Si les épisodes de syncopes sont fréquents ou imprévisibles, il faut alors veiller à établir un traitement spécifique. Cependant, très peu de médicaments existent à ce jour.

Enfin, la place du praticien est très importante. Dans de nombreux cas, ces malaises sont dus à une sur-médication, une mauvaise mesure de la TA, etc. ■

Référence: Brignole M. et al. 2018 ESC Guidelines for the diagnosis and management of syncope. European Heart Journal 2018, 39 (21): 1883–1948

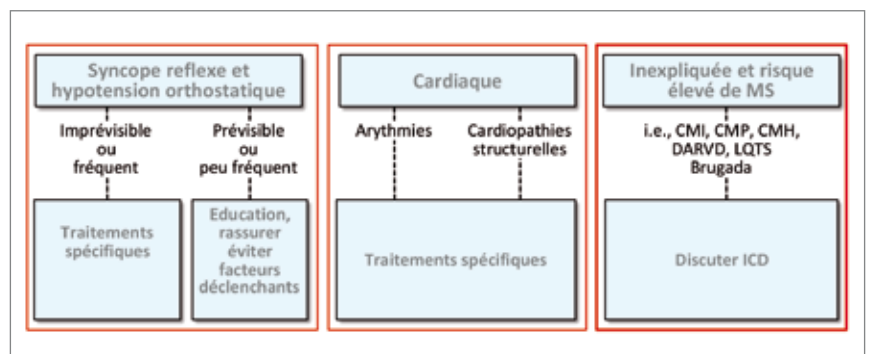


Figure 21: cadre général du traitement sur base de la stratification des risques et l'identification de mécanismes spécifiques.

DANS UN MONDE QUI CHANGE VOTRE PENSION S'ANNONCE PROMETTEUSE



Embellissez votre retraite grâce à
votre contrat OptiLib personnalisé

En agence, au 42 42-2000 et sur bgl.lu



**BGL
BNP PARIBAS**

La banque et
l'assurance d'un
monde qui change

Dr Christopher Goepel

PÉDOPSYCHIATRE AU SERVICE NATIONAL DE PSYCHIATRIE
JUVÉNILE DES HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN (HRS)

Carla Ferreira

PSYCHOLOGUE AU SERVICE NATIONAL DE PSYCHIATRIE
JUVÉNILE DES HÔPITAUX ROBERT SCHUMAN (HRS)

Personnalité borderline chez l'adolescent: spécificités et apports de la thérapie comportementale dialectique

La thérapie comportementale dialectique (DBT - *Dialectical Behaviour Therapy*), développée en 1970 par une psychologue américaine, Marsha Linehan, donne des résultats très encourageants dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble borderline. Cette approche propose d'apprendre au patient à mieux réguler ses affects. Rencontre avec le Dr Christopher Goepel, pédopsychiatre au Service National de Psychiatrie Juvénile des Hôpitaux Robert Schuman et Carla Ferreira, psychologue au Service National de Psychiatrie Juvénile des Hôpitaux Robert Schuman (HRS), tous deux spécialisés en DBT.

Céline Buldgen

La littérature scientifique met en avant l'origine neurobiologique du trouble de la personnalité borderline. Des traumatismes sévères subis durant l'enfance (abus sexuels, violences physiques et psychiques) peuvent quant à eux déclencher ou aggraver ce trouble.

Critères diagnostiques

La dernière édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-V) distingue neuf critères diagnostiques pour le trouble de la personnalité borderline, cinq d'entre eux devant au moins se manifester pour que le diagnostic puisse être établi:

- Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés.
- Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisées par l'alternance entre les positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation.
- Perturbation de l'identité: instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.
- Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (sexualité, dépenses, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, crise de boulimie).
- Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations.
- Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (état de malaise épisodique intense, irritabilité ou anxiété durant habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours).
- Sentiments chroniques de vide et d'ennui.
- Colères intenses et inappropriées ou difficultés à contrôler sa colère (par exemple, fréquentes manifestations de mauvaise humeur, colère constante ou bagarres répétées).
- Plus rarement, apparition transitoire dans des situations de stress d'une idée persécutrice ou de symptômes dissociatifs sévères.



«Il s'avère toujours utile d'orienter le patient vers un psychiatre ou un psychologue spécialisé en TBD pour s'assurer qu'il puisse bénéficier d'une prise en charge personnalisée et spécifique.»

DR CHRISTOPHER GOEPEL

Notons que des co-morbidités (dépression, troubles anxieux, TDAH, troubles psychiques post-traumatiques...), sont souvent associées au trouble borderline.

«Les patients qui souffrent du trouble de la personnalité borderline sont constamment à «fleur de peau»; ils ressentent les émotions plus profondément et plus longtemps que la moyenne. Leurs efforts pour tenter de calmer leurs émotions peuvent mener à des comportements autodestructeurs (assuétudes et dépendances, anorexie, boulimie, hyperphagie, tentatives de suicide, automutilations...). Ces comportements fonctionnent au début, mais ils peuvent provoquer par la suite une phase de culpabilité et de honte qui peut engendrer à son tour une nouvelle phase de comportements impulsifs. Souvent conscients de l'instabilité de leurs affects, ces patients vivent dans une grande souffrance émotionnelle.», nous explique Carla Ferreira.

Le diagnostic de trouble de la personnalité borderline est posé à l'issue d'un entretien avec l'adolescent et sa famille, avec à la clé une proposition de traitement, médicamenteux et/ou psychothérapeutique. *«Nous restons cependant très prudents quant à l'utilisation d'un tel diagnostic pour des jeunes âgés de moins de 17-18 ans. Dès l'âge de 14-15 ans, de nombreux adolescents présentent déjà des signes latents d'un trouble borderline. Pour certains, ces symptômes peuvent très bien n'être que passagers et finalement se normaliser. Pour d'autres, le trouble s'installera progressivement et durablement. Pendant la période de l'adolescence, l'évolution reste toujours difficile à prévoir.*

Plusieurs facteurs interviennent: les capacités cognitives de l'adolescent, l'influence de son entourage, des facteurs psychosociaux. C'est pourquoi une détection des premiers signes annonciateurs du trouble borderline et une intervention précoces auront un effet positif quant à l'évolution des symptômes.», tient à préciser le Dr Goepel.

Soyons vigilants !

Le diagnostic d'un trouble de la personnalité borderline chez l'adolescent ou le jeune adulte peut être difficile à diagnostiquer en l'absence de marques d'automutilation (ou d'autres comportements autodestructeurs) visibles. Il se peut donc, parfois, que les troubles du comportement soient associés à tort à une dépression, à des états de panique et d'anxiété, à la crise d'adolescence... Bien que le trouble borderline n'empêche pas leurs existences !

Objectifs et spécificités de la TBD

La thérapie comportementale dialectique a été inventée afin de permettre au thérapeute et au patient de trouver leur place dans la relation de soins, comme nous l'explique le Dr Goepel: *«Nous devons faire face à des patients borderline qui ont la particularité d'osciller, rapidement et à divers moments de la prise en charge thérapeutique, entre un refus catégorique de collaborer ou de poursuivre leur thérapie, des manifestations de colère, des changements de tentatives de suicide ou d'automutilation, et un effort total de collaboration. C'est pourquoi nous devons trouver l'équilibre entre l'acceptation radicale du patient et la mise en place de stratégies de changement lors de chaque interaction avec ce dernier.»*

Plusieurs objectifs orientent la prise en charge:

- Gérer le patient en situation de crise.
- Améliorer la motivation du patient au changement.
- Accompagner et éduquer la famille.
- Acquérir et développer les compétences du patient pour une régulation émotionnelle plus efficace et des relations interpersonnelles plus équilibrées (famille, école...).
- Diminuer les comportements autodestructeurs portant atteinte au corps, à la santé ou à la vie du patient.
- Limiter les abandons de traitement, la durée et le nombre d'hospitalisation en psychiatrie.

Les stratégies de changement de la DBT incluent une analyse comportementale des comportements inadaptés et

INTERVIEW DU MOIS

des techniques de résolution de problèmes, y compris l'apprentissage d'habiletés pragmatiques, la gestion des imprévus et du stress, la gestion de la stabilité émotionnelle, l'acquisition d'un sentiment de sécurité, l'amélioration de l'estime de soi et de la confiance en soi, la réduction des comportements autodestructeurs. La prise en charge est assurée par une équipe pluridisciplinaire composée de médecins, de psychologues, d'infirmiers, d'éducateurs, tous formés et spécialisés en DBT. Carla Ferreira: «*Notre équipe pluridisciplinaire propose une prise en charge globale avec psychothérapie en groupe, psychothérapie individuelle et consultation par téléphone. La spécificité du TBD est la mise en place de séances collectives de formation aux compétences portant sur la pleine conscience, la régulation des émotions, les compétences interpersonnelles et la tolérance à la détresse.*»

En cas de passage à l'acte (tentatives suicidaires, automutilation) pendant l'hospitalisation, l'équipe pluridisciplinaire met fin immédiatement à la thérapie pour une durée d'environ deux jours, et demande au patient de faire une analyse comportementale. Etablir un dialogue autour de ces comportements extrêmes permet d'aider le patient à soulager sa souffrance psychique, à se responsabiliser, et à se mobiliser plus concrètement dans sa démarche de soins. Dr Goepel: «*Pour certains patients, l'automutilation est une manière d'exprimer et de faire reconnaître leur souffrance au thérapeute, et de rester le plus longtemps possible en thérapie. Il faut donc à tout prix éviter cette situation de dépendance du patient et plutôt favoriser son autonomie et sa responsabilisation pour qu'il deviennent acteur de sa santé.*»

Personnalité Borderline: les hommes sont aussi concernés

«*Les adolescents souffrant d'un trouble de la personnalité (ou présentant des signes d'une personnalité émotionnellement instable) - avec ou sans confirmation du diagnostic d'une personnalité borderline - représentent en moyenne 20 à 30% de notre patientèle hospitalisée et de notre patientèle en ambulatoire. Les femmes sont majoritairement diagnostiquées borderline, même si on peut estimer que la proportion (50%) soit identique. La gente féminine est plus encline à rechercher de l'aide et présente généralement des comportements qui sont plus facilement détectables (automutilation, instabilité émotionnelle...). Quant à la gente masculine, elle a plutôt tendance à s'autotrainer par des comportements à risque (conduite automobile dangereuse, drogues, alcool, sexe...).*» Dr Christopher Goepel



«Le trouble de la personnalité
borderline requiert l'instauration
d'un traitement sur le long terme.»

CARLA FERREIRA

La thérapie comportementale dialectique vise l'apprentissage de compétences pour apprendre au patient à s'auto-gérer lorsqu'il ressent une tension extrême, et qu'il ne se sente pas démuni. «*Au sein de notre service, les patients apprennent tout d'abord à se connaître. Pour cela, nous mettons en place des séances de mindfulness, nous leur proposons d'utiliser des échelles d'évaluation de la tension corporelle et d'apprendre à utiliser adéquatement leurs compétences en fonction de ce qu'ils ressentent. Nous leur rappelons que les comportements autodestructeurs ne sont certainement pas des compétences, et nous leur proposons plutôt d'avoir à portée de main un coffre d'urgence contenant une liste de compétences (regarder une photo, jouer avec un élastique...) qu'ils peuvent utiliser dans le service de psychiatrie mais aussi à tout moment dans un environnement extérieur (en famille, à l'école...).*», explique Carla Ferreira.

L'approche TBD reconnaît l'importance de la formation des familles et de leur inclusion dans les interventions thérapeutiques. «*Bon nombre de parents se retrouvent démunis, ils veulent bien faire mais ils s'y prennent mal. L'adolescent ne se sent alors pas entendu, ni compris et reconnu dans sa souffrance. Par conséquent, nous intervenons auprès des familles afin qu'elles puissent déculpabiliser, faire preuve de compréhension, et nous leur donnons des outils pour établir des relations plus saines avec leur proche.*», note Carla Ferreira. ■

Sources:

- Interview du Dr Ch. Goepel, et C. Ferreira, (Service National de Psychiatrie Juvenile des Hôpitaux Robert Schuman (HRS).
- <https://www.planetesante.ch/Magazine/Psycho-et-cerveau/Borderline/Criteres-diagnostiques-du-trouble-de-la-personnalite-borderline>

INFORMATIONS ESSENTIELLES: 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: Symbicort Turbohaler 160 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation, poudre pour inhalation. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chaque dose délivrée (la dose qui sort de l'embout buccal) contient 160 microgrammes/inhalation de budésonide et 4,5 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Chaque dose mesurée contient 200 microgrammes/inhalation de budésonide et 6 microgrammes/inhalation de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient à effet notoire: 730 microgrammes de lactose monohydraté par dose délivrée. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. FORME PHARMACEUTIQUE: Poudre pour inhalation. Poudre blanche. 4. DONNEES CLINIQUES. 4.1. Indications thérapeutiques: Asthme: Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes et les adolescents (âgés de 12 ans et plus) pour le traitement régulier de l'asthme lorsque l'usage d'une combinaison (un corticostéroïde inhalé et un agoniste β_2 -adrénergique à longue durée d'action) est indiqué: - soit chez des patients qui ne sont pas suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à courte durée d'action utilisés « quand nécessaire », - soit chez des patients qui sont déjà suffisamment contrôlés par des corticostéroïdes inhalés et des agonistes β_2 -adrénergiques à longue durée d'action. Symbicort Turbohaler est indiqué chez les adultes âgés de 18 ans et plus, pour le traitement symptomatique des patients présentant une BPCO avec un volume maximal expiré en une seconde (FEV ₁) < à 70% de la valeur normale prédite (après utilisation d'un bronchodilatateur) et avec un antécédent d'exacerbations en dépit d'un traitement régulier par bronchodilatateurs (voir aussi rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 4.2. Posologie et mode d'administration: Voie d'administration: voie inhalée. Posologie: Asthme: Symbicort n'est pas destiné au traitement initial de l'asthme. La posologie des composants de Symbicort est déterminée sur base individuelle et doit être adaptée à la sévérité de la maladie. Il faudra en tenir compte non seulement lorsque l'on commence un traitement avec une combinaison, mais également lorsque la dose d'entretien est adaptée. Si un patient individuel devait avoir besoin d'une combinaison de doses différentes de celles qui sont disponibles dans l'inhalateur contenant la combinaison, il faudra prescrire les doses appropriées d'agonistes β_2 -adrénergiques et/ou de corticostéroïdes dans des inhalateurs séparés. La dose doit être ajustée à la plus petite dose possible qui permette un contrôle efficace des symptômes. L'état des patients doit être régulièrement réévalué par le médecin, afin que la posologie de Symbicort reste optimale. Lorsque le contrôle à long terme des symptômes est maintenu à la dose minimale recommandée, l'étape suivante peut inclure un test avec uniquement un corticostéroïde inhalé. Il existe deux stratégies de traitement par Symbicort: A. Symbicort traitement d'entretien: Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes: Symbicort est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. A. Symbicort traitement d'entretien: Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur à action rapide, en tant que médicament de crise. Doses recommandées: Adultes (18 ans et plus): 1-2 inhalations deux fois par jour. Certains patients peuvent nécessiter jusqu'à 4 inhalations deux fois par jour maximum. Adolescents (12-17 ans): 1-2 inhalations deux fois par jour. Dans la pratique de tous les jours, lorsque l'on obtient le contrôle des symptômes avec une administration biquotidienne, une adaptation à la plus petite dose efficace pourrait inclure un passage à une seule administration par jour de Symbicort, lorsque selon l'avis du prescripteur un bronchodilatateur à longue durée d'action en combinaison avec un corticostéroïde inhalé est nécessaire pour maintenir le contrôle. L'augmentation de l'utilisation séparée d'un bronchodilatateur à action rapide indique une aggravation de l'état sous-jacent et nécessite une réévaluation du traitement de l'asthme. Enfants (6 ans et plus): Une dose plus faible (80 microgrammes/4,5 microgrammes/inhalation) est disponible pour les enfants de 6 à 11 ans. Enfants de moins de 6 ans: Etant donné que les données disponibles sont limitées, Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 6 ans. B. Symbicort traitement d'entretien et des symptômes: Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne de Symbicort et utilisent aussi Symbicort, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Symbicort en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort chez les patients avec: - un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessite fréquemment un médicament de crise, - des antécédents d'exacerbations de l'asthme requérant une intervention médicale. Il est conseillé de surveiller étroitement les effets indésirables dépendant de la dose chez les patients qui utilisent régulièrement un nombre élevé d'inhalations supplémentaires de Symbicort pour le traitement des symptômes. Doses recommandées: Adultes et adolescents (12 ans et plus): la dose d'entretien recommandée est de 2 inhalations par jour, soit une inhalation le matin et le soir, soit 2 inhalations le matin ou le soir. Chez certains patients, une dose d'entretien de 2 inhalations deux fois par jour peut être indiquée. Si nécessaire, en cas de symptômes, les patients doivent prendre une inhalation supplémentaire. Si les symptômes persistent après quelques minutes, une inhalation supplémentaire est encore conseillée. Ne jamais dépasser 6 inhalations par prise. Une dose totale de plus de 8 inhalations par jour n'est généralement pas nécessaire. La dose totale peut cependant aller jusqu'à 12 inhalations par jour pendant une période limitée. Il est fortement conseillé aux patients qui prennent chaque jour plus de 8 inhalations de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. Enfants en dessous de 12 ans: le traitement d'entretien et des symptômes par Symbicort n'est pas recommandé pour les enfants. BPCO: Doses recommandées: Adultes: 2 inhalations deux fois par jour. Information générale: Groupes particuliers de patients: Il n'y a pas d'exigence spécifique relative à la dose chez les personnes âgées. On ne dispose pas de données relatives à l'usage de Symbicort chez les patients dont l'activité hépatique ou rénale est perturbée. Comme le budésonide et le formotérol s'éliminent principalement par métabolisation au niveau du foie, on peut s'attendre à une exposition plus importante chez les patients atteints d'une cirrhose sévère du foie. Mode d'administration: Instructions pour un usage correct du Symbicort Turbohaler: L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. N.B.: Il est important de donner au patient les instructions suivantes: - lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur Symbicort Turbohaler; - inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons; - ne jamais expirer dans l'embout buccal; - replacer le couvercle de l'inhalateur Symbicort Turbohaler après utilisation; - se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de			
Symbicort® Turbohaler® 160/4,5 µg/dose	Prix public	Remboursement	*
120 doses	34,30 €	100%	
60 doses	29,23€	100%	

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

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

LA DIFFÉRENCE C'EST

Symbicort®
budésonide/formotérol

développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur Symbicort Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. 4.3. Contre-indications: Hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient mentionné à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). 4.4. Effets indésirables: Comme Symbicort contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiques prévisibles d'un agoniste β_2 -adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) et très rare ($< 1/10000$). Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations, Fréquence: Fréquent, Effets indésirables: Infections par candida au niveau de l'oropharynx, Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO). Classe de systèmes d'organes: Affections du système immunitaire, Fréquence: Rare, Effets indésirables: Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique. Classe de systèmes d'organes: Affections endocriniennes, Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse. Classe de systèmes d'organes: Troubles du métabolisme et de la nutrition, Fréquence: Rare, Effets indésirables: Hypokaliémie, Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Hyperglycémie. Classe de systèmes d'organes: Affections psychiatriques, Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Aggressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil; Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants). Classe de systèmes d'organes: Affections du système nerveux, Fréquence: Fréquent, Effets indésirables: Maux de tête, tremblements; Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Vertiges; Fréquence: Très rare; Effets indésirables: Troubles gustatifs. Classe de systèmes d'organes: Affections oculaires, Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Vision floue (voir également rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP); Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Cataracte et glaucomes. Classe de systèmes d'organes: Affections cardiaques, Fréquence: Fréquent, Effets indésirables: Palpitations; Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Tachycardie; Fréquence: Rare, Effets indésirables: Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles; Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc. Classe de systèmes d'organes: Affections vasculaires, Fréquence: Très rare, Effets indésirables: Tension instable. Classe de systèmes d'organes: Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales, Fréquence: Fréquent, Effets indésirables: Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque; Fréquence: Rare, Effets indésirables: Bronchospasme. Classe de systèmes d'organes: Affections gastro-intestinales, Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Nausées. Classe de systèmes d'organes: Affections de la peau et du tissu sous-cutané, Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Erythèmes. Classe de systèmes d'organes: Affections musculo-squelettiques et systémiques, Fréquence: Peu fréquent, Effets indésirables: Crampes musculaires. L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien pour minimiser le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ». Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du « wheezing » (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont: syndrome de Cushing, caractérisés par cushingoidisme, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes β_2 -adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. Population pédiatrique: Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler (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@afag-afmps.be. Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. 5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: AstraZeneca nv/sa, Alfons Gosseloen 40 boîte 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique. Tel. +32 (0)2370 48 11. 6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: BE220534. 7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: Date de mise à jour du texte: 09/2018. Date de l'approbation du texte: 12/2018. *CNS Lu- Liste positive.



Sangsue et sage-femme

En souvenir d'une excursion organisée en 1964 par feu mon professeur de biologie Joseph Hoffmann (1911-2000), dit «Spoun», sur le site du Steckeltermouer – refuge d'une importante colonie de la sangsue médicinale (Hirudo medicinalis), permettez ces quelques lignes sur l'hirud(in)othérapie... aux mains des sages-femmes.

Dr Henri Kugener

L'hirudothérapie est «vieille comme le monde». Pour qui s'intéresse à l'histoire, je recommande l'article de Sylvain Malassis. Durant la Révolution française, avec le manque de chirurgiens, les sangsues furent très utilisées pour réaliser les saignées. Faire de nécessité vertu – ainsi pourrait-on décrire le développement que prit l'hirudinothérapie en France dans les années qui suivirent le Grand Chambardement; l'usage des sangsues resta en vogue, et même, allait en se multipliant.

De 1815 à 1855, l'engouement des médecins et du public pour les sangsues était tel qu'il déclenchait une surexploitation de la ressource. On utilisa les bestioles sur tout le corps hormis le centre du visage, les seins

et la verge, certains médecins n'hésitaient pas à utiliser jusqu'à une centaine de sangsues adultes par séance. La consommation de sangsues en France était telle qu'il fallait en importer des sacs entiers, arrosés en permanence dans des voitures spéciales, en provenance de Hongrie, de Bohême, et de Turquie. En 1824, la France consommait plus de 80 millions de sangsues, des inventeurs proposaient de petits instruments mécaniques pour en reproduire l'action. Un médecin américain de déclarer «on reconnaît un Français à ses cicatrices de sangsues sur le ventre». La mode féminine s'en empara avec «les robes à la Broussais», dont les garnitures en virgules violacées ressemblaient à des sangsues – ma grand-mère ne portait

que ce genre de tabliers pour vaquer aux travaux ménagers!

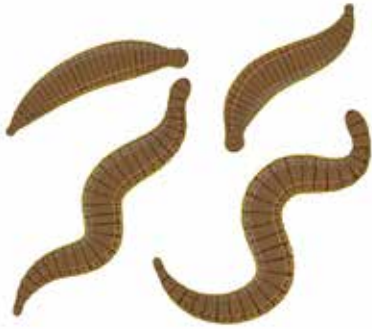
Le moteur de cette frénésie était François Joseph Victor Broussais (1772-1838), élève de Bichat, de Pinel, mais autrement fondamentaliste et guerroyant. Médecin ordinaire en 1814, il montait rapidement dans la hiérarchie de la profession: deuxième professeur, puis médecin en chef de l'hôpital militaire du Val-de-Grâce il osa, en 1816, affronter la Faculté avec une critique de front de la doctrine médicale généralement adoptée. Ce qui ne l'empêcha pas d'être nommé professeur de pathologie médicale en 1830. Il soutenait qu'en pathologie «tout est inflammation», expliquant tous les phénomènes pathologiques par l'irritation et l'inflammation des tissus, surtout ceux du tube digestif. Ces irritations, il les traitait par les saignées et l'application de sangsues...

Hirudinothérapie au Luxembourg

Il est évident que nos médecins n'échappaient pas à la mode et qu'ils suivaient le modèle français. En 1865 le médecin luxembourgeois Jean Fel-tgen (1833-1904) publia un «Fall von Eclampsia parturientium mit glücklichem Ausgang», une éclampsie traitée avec succès avec la poudre d'opium, la saignée et les sangsues (Bull. soc. sc. méd., 1865 pp. S. 61-69).



Dessin à la Broussais



Hirudo medicinalis

Guillaume alias Will Thinnès (1896-1974) qui pratiqua à Mersch de 1923 jusqu'à dans les années 1960 était l'un de nos derniers praticiens d'ailleurs à appliquer les sangsues (Communication personnelle du pharmacien Francis Mischo/Belair).

Hirudo medicinalis

L'application des sangsues n'était pas aussi facile qu'on le croit communément; elle demandait des précautions minutieuses – préparation de la peau, renfermement de la sangsue sous un petit verre pour l'empêcher de s'échapper, soins de la plaie saignante après que l'animal s'est détaché, etc. Tout ce travail n'était évidemment pas fait pour plaire au médecin – pour 1 franc 50 il ne restait pas au chevet de son malade pendant une heure ou deux. Jeune médecin ou docteur expérimenté, tout disciple d'HIPPOCRATE était maître des grands gestes, des explications latines et du regard gravissime et important: si le malade allait s'en réchapper, ce n'était que grâce à SON effort intellectuel, s'il mourait, c'est qu'IL s'en était douté et que la science était impuissante face à la maladie impitoyable, au «malum inexorabile»...

Rien de plus normal donc qu'il allât se trouver un ou une aide bon marché et consentante...

Qui appliquait les animaux

«L'emploi des sangsues est maintenant si fréquent, que leur application

L'application des sangsues n'était pas aussi facile qu'on le croit communément; elle demandait des précautions minutieuses.

est presque devenue une profession. Ce sont des garde-malades, ou même des femmes qui ne font absolument que cela, qui vont poser en ville ces animaux» écrit Panckouke en 1820 (Dictionnaire des sciences médicales, t.49 p. 539).

Des paramédicaux pas toujours fiables:

MADAME LEFEBVRE garde-malade, veille les morts, rempaille les chaises, pose les sangsues et fait les dîners en ville.

(annonce anecdotique recueillie par Le quotidien «L'Indépendance Luxembourgeoise», 22 septembre 1875).

Que la sage-femme ne pouvait en aucun cas appliquer les sangsues sur sa propre initiative, était une idée centrale du Cours d'obstétrique publié par le gouvernement prussien en 1850. La seule motivation pour en mettre était l'ordonnance d'un médecin. À la sage-femme de se procurer les sangsues de qualité, soit en pharmacie, soit dans une eau claire. L'application des vers est décrite avec «moult» détails dans le «Preussisches Hebammen-Buch» (pp. 378/379) rédigé par le directeur de l'école d'accouchement de la Charité à Berlin Joseph Hermann Schmidt (1804-1852) en 1850. Les mêmes restrictions et recommandations se retrouvent dans le «Lehrbuch der Geburtshilfe für die Preussischen Hebammen» rédigé par l'accoucheur Carl Conrad Theodor Litzmann (1815-1890) de Kiel en 1878 (pp.298/299) – la bible de nos sages-femmes de l'époque.

Les médecins du grand-duché attendaient des sages-femmes qu'elles fussent à même d'appliquer et d'enlever sur leur demande des sangsues placées soit sur le dos, soit le ventre, le

col de la matrice (!) etc. du malade et ne voyaient aucun inconvénient à ce qu'un tarif ad hoc soit publié:

«Arrêté du 4 septembre 1874 déterminant un nouveau tarif d'honoraires des personnes autorisées à exercer une branche quelconque de l'art de guérir.

B. Tarif pour les opérations chirurgicales,

6° pour application de sangsues ou de ventouses : 1 fr. 50 à 3 fr.

D. Tarif pour sages-femmes.

1° pour assistance à un accouchement 7 fr. 50 ct

3° Pour l'application de sangsues, de ventouses, de la sonde 1 fr. 50 ct. (A.J. Sturm, Recueil des lois, règlements, ordonnances, tarifs sur le service médical, Luxembourg, 1882 p. 85).

«un nouveau tarif» - comme s'il y en avait eu un avant cette date !

L'application des sangsues était enseignée à l'École de sages-femmes du Pfaffenthal comme il ressort de l'arrêté suivant: «Le Mémorial publie l'arrêté royal grand-ducal du 14 septembre 1877, concernant l'organisation de l'école d'accouchement et de l'établissement de maternité, créés par la loi du 15 avril 1877.

Art. 7: L'enseignement est donné en allemand; il comprend: Des notions anatomiques avec démonstration sur des pièces anatomiques artificielles des organes de la génération et de la parturition; Des notions sur la digestion, la circulation et la respiration; Les phénomènes physiologiques de la grossesse et de l'accouchement, les suites de couches, la pathologie abrégée de ces divers états; Tout ce qui est relatif à l'enfant, aux accidents les plus fréquents qui compliquent l'accou-



Récipient en étain pour le transport des sangsues, appelé «boule à riz», avec une série d'orifices d'aération suffisants pour conserver en vie quelques vers. 18/19^{ème} siècle.

chement, la conduite à tenir par la sage-femme dans ces circonstances; Le cathétérisme, les injections, les bains, l'application des ventouses, des sangsues. La durée des études est de six mois au moins» (L'Indépendance luxembourgeoise, 2 octobre 1877).

Deux générations plus tard nous retrouvons les mêmes dispositions: «Le Mémorial publie: L'arrêté du 1^{er} décembre 1908, établissant un nouveau tarif pour les sages-femmes.

Art. 1^{er}. À partir du 1^{er} janvier 1909, le tarif pour les sages-femmes est fixé comme suit:

- 1° Pour visites au domicile d'une cliente faites en dehors des couches, par visite fr. 1,60.
 - 2° Pour le toucher vaginal et l'exploration obstétricale, pour l'application de sangsues, de ventouses, de la sonde vésicale, d'un lavement, d'une irrigation vaginale fr. 1,50.
- Les opérations sub 2° ne pour-

On avait assisté à une réelle hystérie du corps médical pour ce genre de traitement – 10, 20, 100 sangsues appliquées en une séance.

ront être portées en compte que si elles sont faites en dehors de l'accouchement.

3° Pour assistance à un accouchement fr. 15,00.

4° Pour assistance à un avortement fr. 10,00.

5° Pour visites à faire après les couches, les soins à donner à l'enfant, par visite fr. 2,00.

6° En cas de déplacement les sages-femmes ont droit par cinq kilomètres de distance à fr. 3,00 (L'Indépendance luxembourgeoise, 7 décembre 1908).

Le tarif de l'accouchement avait doublé, celui de l'application de sangsues stagnait. L'application d'une sangsue valait 1 franc 50 centimes, soit 10% de l'assistance à un accouchement.

Un traitement «out»

On avait assisté à une réelle hystérie du corps médical pour ce genre de traitement – 10, 20, 100 sangsues appliquées en une séance. Puis vint le grand désenchantement: «Pasteur et l'avènement de l'asepsie achèveront l'engouement pour les sangsues, celles-ci apparaissant comme de grands vecteurs de germes» (Malassis p.11).

Pratique journalière

Les sages-femmes appliquaient-elles réellement des sangsues ? Je n'ai pas trouvé de document luxembourgeois ad hoc. Lisez ces lignes autobiographiques hautes en couleur d'une sage-femme belge ayant exercé dans les années 1920: «Je donnais des soins autres que ceux qui suivent une maternité. Ainsi, à Ernonheid, quand il y avait un décès, on venait me chercher pour l'ensevelissement du défunt. Je n'aimais pas ce travail,

mais il fallait le faire quand même. Je faisais beaucoup de piqûres; je plaçais des ventouses ou même des sangsues pour aspirer le sang des patients qui en avaient trop; parfois, une saignée s'imposait».

(<http://www.generationsrurales.be/sage-femme-en-milieu-rural-en-1928-a-lage-de-20-ans-2/>).

Epilogue

La Suisse continue à appliquer un tarif en la matière: «Art. 2 Pour donner un clystère, faire une injection, cathétériser, ventouser, appliquer des sangsues, faire un examen obstétrique, placer ou enlever un pessaire, et pour toute autre intervention analogue, lorsqu'il s'agit d'autres personnes que les femmes soignées par la sage-femme pendant leur accouchement ou leurs couches, la sage-femme peut réclamer de 2,40 francs à 7,20 francs» (Ordonnance concernant les honoraires des sages-femmes du 6 décembre 1978).

En Allemagne les sages-femmes libérales continuent, elles aussi, à appliquer des sangsues, en dehors des tarifs imposés par les caisses de maladie bien sûr: «Wir verwenden ausschließlich medizinische Egel aus kontrollierter Zucht. Diese Therapie ist keine Kassenleistung» (Angela Schröder, Hebammenpraxis in Oespel).

<https://www.hebammen-oespel.de/weitere-leistungen/blutegelbehandlung.htm> ■

Littérature:

- Hoffmann, J., 1955. Faune hirudinienne du Grand-Duché de Luxembourg. Archvs Inst. gr.-d., sect.sc.nat.phys.math. 22:175211.
- Malassis, S., Les sangsues, Histoire et art pharmaceutique
- https://www.hirumed.ch/Dateien/sangsue_ordre_pharmacien.pdf

L72,

solution buvable en gouttes

NOUVELLE COMPOSITION : Asa foetida 6 DH 3 ml Avena sativa TM 3 ml Chamomilla vulgaris 3 DH 3 ml Cicuta virosa 6 DH 3 ml Hyoscyamus niger 1 DH 3 ml Ignatia amara 3 DH 3 ml Nux vomica 3 DH 3 ml Staphysagria 4 DH 3 ml Sumbulus moschatus 6 DH 3 ml Valeriana officinalis 2 DH 3 ml Excipient à effet notoire : éthanol à 43 % (V/V). Excipients : éthanol, eau purifiée. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES :** Médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans les troubles mineurs du sommeil liés à la nervosité (émotivité, stress) et aux états anxieux. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** Adultes : 30 gouttes à midi, 60 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher, pour une durée maximale de 2 semaines. Si nécessaire, sur avis médical, le traitement peut être poursuivi pendant 4 semaines supplémentaires, à raison de 30 gouttes avant le dîner et 60 gouttes au coucher. Enfants à partir de 30 mois: 10 gouttes par jour au coucher, pour une durée de traitement maximale de 5 jours, en raison de la présence d'alcool dans la solution buvable. Espacer les prises dès amélioration et cesser les prises dès la disparition des symptômes. A prendre dans un peu d'eau, à distance des repas. Garder quelques instants sous la langue avant d'avaler. Voie sublinguale. **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES :** En l'absence de données scientifiques, l'indication de ce médicament repose sur l'usage homéopathique traditionnel de ses composants. Enfants de moins de 30 mois. Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients. **MISES EN GARDES SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI :** Ce médicament contient 43 % de vol d'éthanol (alcool), c.-à-d. jusqu'à 254 mg par dose (30 gouttes), ce qui équivaut à 6,36 ml de bière, 2,54 ml de vin par dose. 10 gouttes contiennent 85 mg d'éthanol, ce qui équivaut à 2,12 ml de bière ou 0,85 ml de vin. • Dangereux en cas d'utilisation chez les personnes alcooliques. • À prendre en compte chez les femmes enceintes ou allaitant, les enfants et les groupes à haut risque tels que les insuffisants hépatiques ou les épileptiques. **FERTILITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT :** En raison de la présence d'alcool, ce médicament est déconseillé pendant la grossesse et l'allaitement. Médicament autorisé n° 34009 301 240 7 9. **TITULAIRE / EXPLOITANT :** Laboratoires Lehning - 3 rue du Petit Marais - 57640 Sainte-Barbe - France. Médicament non soumis à prescription médicale et non remboursé par la Sécurité Sociale. **PRÉSENTATION :** flacon de 30 ml.

On peut toujours compter sur la nature



Ou sur L72, un médicament homéopathique aux 10 substances actives qui agit sur les troubles mineurs du sommeil.

Difficultés d'endormissement, sommeil agité, réveils nocturnes ou précoces... L72 de Lehning est un médicament homéopathique traditionnellement utilisé dans le traitement des troubles mineurs du sommeil.

Nouvelle composition.

À partir de 30 mois

Chez l'enfant, un trouble du sommeil nécessite une consultation médicale

Contient de l'alcool

Sans accoutumance

Disponible sans ordonnance en pharmacie



FABRIQUÉ EN FRANCE



LEHNING
LABORATOIRES



Lire attentivement la notice. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin. Demandez conseil à votre pharmacien. Laboratoires Lehning 3, rue du Petit Marais 57640 Sainte-Barbe. Ref. 2019-PI-037

Les femmes et le pouvoir

Mary Beard est auteur de nombreux livres acclamés par la presse et les lecteurs. C'est une figure académique anglaise, elle est professeur à Cambridge. Après le «triomphe romain» de SPQR, Mary Beard revient sur un sujet d'une actualité brûlante: la question du pouvoir des femmes en Occident, de l'antiquité à nos jours.

Si la question de la place des femmes dans les structures du pouvoir est une actualité criante, la misogynie a des racines anciennes. Dès l'Odyssée d'Homère, les femmes se sont vues interdire tout rôle de premier plan dans la vie civique, le discours public, indissociable du pouvoir politique, étant défini comme masculin. Pour mieux cerner la violence exercée sur les femmes afin de leur intimer le

silence, Mary Beard puise dans l'histoire de Méduse ou de Philomèle (dont la langue fut coupée), d'Elizabeth Ire ou d'Hillary Clinton. Elle revisite ainsi, avec humour, la question de l'égalité des sexes et explique pourquoi, depuis deux mille ans, l'on a réservé aux femmes qui s'expriment et revendiquent le pouvoir une image détestable. Ce livre est un ouvrage édifiant et salubre ! ■



Le temps d'apprendre à vivre

Elsa Boubil est journaliste et productrice de l'émission «Musique émoi» tous les dimanches sur France Musique en France. Elle a animé pendant plusieurs années le jazz sur France Inter. «Le temps d'apprendre à vivre» est son premier roman.

Trois femmes, sur trois générations, s'interrogent sur l'identité, l'amour et la féminité. Des questions qui se heurtent au silence de Nicole, jeune amoureuse moderne et émancipée en conflit silencieux avec sa famille. Quel est le prix à payer pour la liberté ? Comment survivre au choc d'une disparition ?

Le temps d'apprendre à vivre est un roman d'amour et d'exil. Avec trois femmes qui se parlent sans s'écouter, trois voix qui chantent, trois générations qui débattent et se querellent sur la féminité et l'identité. Des combats qui se heurtent à leurs époques et à de multiples contradictions et secrets. Des amours entravés par le qu'en dira-t-on et la bienséance. Célébration de la féminité, ce livre fort,



AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

- > des exemplaires du livre *Les femmes et le pouvoir*, de Mary Beard.
- > des exemplaires du livre *Le temps d'apprendre à vivre*, d'Elsa Boubil.

Merci aux éditions Editions Perrin et aux Editions Plon.

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

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

touchant, intense est aussi un hymne à la vie et à la liberté. Et une occasion de se demander pourquoi les êtres humains se révèlent et se réveillent à eux-mêmes une fois qu'il est trop tard. ■



Concert

Boney M & Liz Mitchell

Boney M, c'est le groupe disco phare des années 80. Avec ses 3 choristes historiques Marcia Berrett, Liz Mitchell et Maizie Williams et son chanteur emblématique Bobby Farrell, le groupe créé en 1974 par le producteur Franck Farian enchaîne les succès: «Daddy Cool» en 1976, «Ma Baker» et «Sunny» en 1977, «Rivers of Babylon» et «Rasputin» en 1978.

Le groupe a vendu près de 150 millions de disques et reçu 42 disques d'or, 50 disques de platine et autant de diamant.

Venez retrouver Liz Mitchell, la seule choriste d'origine, reprendre tous leurs tubes planétaires lors d'un concert unique au Luxembourg. Une soirée mémorable à ne pas manquer.

Le vendredi 26 avril à 20h30 (ouverture des portes 19h30).

Tarif: 32 €. Accès exclusivement réservé aux personnes majeures.

Où ? Au Casino 2000 de Mondorf-les-Bains. www.casino2000.lu

Expo

Bert Theis Building Philosophy – Cultivating Utopia

Dans l'ensemble de ses espaces du niveau -1, Mudam Luxembourg – Musée d'Art Moderne Grand-Duc Jean présente la première exposition rétrospective de l'artiste luxembourgeois Bert Theis, qui rassemble plus de 100 oeuvres. Sont présentés des maquettes, des dessins préparatoires, des photographies et des vidéos documentant les projets dans l'espace public qui l'ont rendu célèbre, mais aussi des oeuvres dévoilant des aspects moins connus de son travail, comme ses collages, ses oeuvres conceptuelles interrogeant l'histoire de l'art, la peinture et le statut des images, ou encore un ensemble de ses «text works».

L'exposition est accompagnée d'une publication monographique rassemblant plusieurs essais inédits et une importante section iconographique.



Jusqu'au 25 août au MUDAM Luxembourg
www.mudam.lu

Concert

M: nouvelle tournée

«Lettre Infinie» est le titre de la nouvelle tournée de l'artiste -M-. Après avoir annoncé la sortie de son nouvel et sixième album studio «Lettre Infi-



nie», puis dévoilé sa nouvelle chanson «Superchérie» (co-produite par Thomas Bangalter); et après avoir vendu plus de 150.000 billets sur ses premiers concerts, -M- annonce aujourd'hui l'ajout de 20 dates sur sa tournée.

Si vous n'avez jamais vu l'artiste en concert, nous vous conseillons vivement de réserver vos billets car ses shows sont toujours incroyables, mémorables et inoubliables. C'est un artiste né pour être sur scène et communier avec son public dont il est très proche. Si vous manquez une date, il y en a une seconde mais faites vite !

Samedi 25 mai au Galaxie d'Amnéville: www.label-ln.fr
Samedi 5 octobre à la Rockhal Esch: www.rockhal.lu





Pour vos patients

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



Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

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

Mardi 23 avril

Atelier de psycho-oncologie présenté par K. Goncalves (psychologue)
Entspannungsgrupp (Lu).

Mardi 07 mai

Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean (psychologue)
L'entrée dans le train du cancer: l'impact pour le patient et son entourage

Mardi 14 mai

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

Mardi 11 juin

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

Lundi 24 juin

Atelier de psycho-oncologie présenté par K. Goncalves (psychologue)
Entspannungsgrupp (Lu).



Les animations de groupe de la Clinique du Diabète

Lundi 6 mai de 17h à 19h

Thème: Prévention, sport et hypoglycémies, amélioration du métabolisme
Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Animé par Dr Braun Anja, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmières de la Clinique du Diabète

Lundi 3 juin de 17h à 19h

Thème: Que faire lors de: voyage, décalage horaire, vaccin, maladies infectieuses, examens divers, formalités administratives

Lieu: Hôpital Kirchberg, salle U202, niveau -1

Animé par le Dr Rancier et les infirmières de la Clinique du Diabète



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



In der Schwangerschaft

Geburtsvorbereitung

Itzig: Beginn jeweils im April und Mai

Hypnobirthing®

In Luxemburgisch/Deutsch, in Itzig: Beginn jeweils im April und Juni. En français: consultations sur demande - In English: on request

Kurse mit Babys und Kleinkindern

Babymassage (1-6 Monate)

Itzig: ab Mai jeweils mittwochnachmittags

Babymassage nur für Väter (1-6 Monate)

Itzig: ab Mai jeweils mittwochnachmittags

Atelier pour les parents

NOUVEAU: Ateliers de communication bienveillante

Belvaux: à partir du 03.05, les vendredi soirs

DENOMINATION DU MEDICAMENT: Voltaren Emulgel Forte 2% gel. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Un gramme de Voltaren Emulgel Forte 2% gel contient 23,2 mg diéthylammonium diclofénac ce qui correspond à 20mg diclofénac sodique. Excipients à effet notoire: propylène glycol (50mg/g gel), butylhydroxytoluène (0,2mg/g gel). **FORME PHARMACEUTIQUE:** Gel. Gel blanc à presque blanc, souple, homogène et crémeux. **Indications thérapeutiques:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Traitement local symptomatique en cas de: inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations; formes localisées de rhumatisme abarticulaire telles que tendovaginite, syndrome épaule-main, bursite, périarthropathies. Seulement les adultes (de 18 ans et plus): Traitement local symptomatique en cas de: affections rhumatismales inflammatoires localisées

telles que poussées inflammatoires d'arthrose au niveau des articulations périphériques et de la colonne vertébrale. **Posologie et mode d'administration:** Adultes et adolescents de 14 ans et plus: Voltaren Emulgel Forte devrait être appliqué toutes les 12 heures (de préférence matin et soir) sur la zone à traiter. Voltaren Emulgel Forte doit être frotté doucement. Enfants et adolescents de moins de 14 ans: Voltaren Emulgel Forte est contre-indiqué chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 14 ans. Adolescents de 14 ans et plus: Il est recommandé que le patient ou ses parents consulte/consultent un médecin si ce médicament est requis plus longtemps qu'une semaine pour réduire la douleur ou si les symptômes s'aggravent. Patients âgés (plus de 65 ans): La dose habituelle peut être utilisée. **Mode d'administration:** Selon l'étendue de la zone à traiter: 2-4 g (quantité équivalente entre la taille d'une cerise et une noix) de Voltaren Emulgel Forte est suffisant pour traiter une superficie d'environ 400-800 cm². Après l'application, se laver les mains à moins que les mains soient la zone à traiter. **Durée du traitement:** La durée du traitement dépend de l'indication et de la réponse clinique. Pour une inflammation post-traumatique au niveau des tendons, ligaments, muscles et articulations et des formes localisées de rhumatisme abarticulaire: la durée du traitement ne dépassera pas 2 semaines, sans avis médical. Pour les maladies rhumatismales inflammatoires localisées (seulement les adultes de 18 ans et plus): la durée du traitement ne dépassera pas 3 semaines, sans avis médical. Lorsque Voltaren Emulgel Forte est utilisé sur prescription médicale pour l'une des indications ci-dessus, le patient doit consulter son médecin si les symptômes n'ont pas améliorés ou s'ils sont détériorés après 1 semaine. **Contre-indications:** Hypersensibilité à la substance active, ou à l'un des excipients ou à l'acide acétylsalicylique et à d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens. Voltaren Emulgel Forte ne sera pas appliqué chez les patients chez qui l'ingestion d'acide acétylsalicylique, ou d'un autre anti-inflammatoire non stéroïdien a été suivie d'une crise d'asthme, d'urticaire ou de rhinite aiguë (en raison de l'existence d'une allergie croisée). Ne pas appliquer sur une peau endommagée. Ne pas utiliser pendant le dernier trimestre de la grossesse. L'usage chez les enfants et les adolescents de moins de 14 ans est contre-indiqué. **Effets indésirables:** Les effets indésirables comprennent des réactions cutanées transitoires au site d'application. Dans des cas très rares des réactions allergiques peuvent se manifester. Les effets indésirables sont classés par leur fréquence, les plus fréquents

en premier, avec la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$ y compris les cas isolés), fréquence inconnue (ne peut pas être estimé avec les données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre de gravité décroissante. **Infections et infestations:** Très rare: rash pustuleux. **Affections du système immunitaire:** Très rare: allergie (y compris des urticaires), œdème angioneurotique, bronchospasmes et réactions anaphylactiques systémiques. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:** Très rare: asthme. **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés:** Fréquent: rash, eczéma, érythème, dermatite (y compris dermatite de contact), prurit; Rare: dermatite bulleuse; Très rare: photosensibilité. Après un usage sur de grandes surfaces cutanées le

risque d'effets indésirables systémiques suivants ne peut être exclu: Affections gastro-intestinales: Fréquence inconnue: douleurs épigastriques, nausées et vomissements, diarrhée, érosions et intensification des pertes de sang occultes, éventuellement ulcère et méléna. Affections du système nerveux: Fréquence inconnue: céphalées, sensations de vertige. Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité. Affections hépatobiliaires: Fréquence inconnue: élévation des transaminases. Très rare: ictère, hépatite. Affections du rein et des voies urinaires: Très rare: insuffisance rénale et syndrome néphrotique. Affections cardiaques: Fréquence inconnue: œdèmes périphériques et poussées hypertensives. Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique: De très rares cas d'altération sanguine grave (sans preuve de relation de cause à effet). **Troubles généraux:** Fréquence inconnue: malaises généraux. Il faut rester attentif à ces symptômes: ils peuvent disparaître après quelques jours ou exiger l'arrêt du traitement si elles ne disparaissent pas. **Déclaration des effets indésirables suspects:** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: pour la Belgique: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, Site internet: www.afmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Pour le Luxembourg: Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi, L-2120 Luxembourg, Site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre.

Voltaren Emulgel 

Prix public avant remboursement

100 g = 23,31 €

150 g = 30,41 €

Prix après remboursement

100 g = 13,99 €

150 g = 18,25 €

Un AINS TOPIQUE PUISSANT* pour votre patient

12h



Pour une action rapide et efficace contre la douleur articulaire suite à une inflammation

- ▶ 1 seule application toutes les 12h
- ▶ Pour un soulagement ciblé de la douleur
- ▶ Résorption systémique faible

NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: BE440422. **Mode de délivrance:** Médicament non soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE:** 06/2013; **Date d'approbation:** 11/2016.

AVRIL 2019

Mercredi 24/04 de 17h30 à 18h30
COLLOQUES MÉDICO-SPORTIFS

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports

Orateur: Dr J. Azzolin

Info: www.chl.lu

Vendredi 26/04 de 11h30 au samedi 27/04 à 15h
1ST LUXEMBOURG COURSE ON REHABILITATION AFTER TOTAL LARYNGECTOMY

Lieu: Auditorium CHL Centre, 4 rue Nicolas Barblé, L-1210 Luxembourg

Info: www.chl.lu

Samedi 27/04
SWEET HEART

Lieu: Château de Bourglinster

Thème: Les nouveaux antidiabétiques oraux en cardiologie

Orateurs: Dr C. Banu, Dr F. Dadoun, Dr CL Schmit

Info: www.slcardio.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

Mercredi 08/05 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Lieu: Salle de réunion au -1 de la KannerKlinik

Thème: Prise en charge de la maltraitance

Orateur: Dr I. Perez - Info: www.chl.lu

Samedi 11/05 de 8h30 à 12h45
JOURNÉE NATIONALE DU DIABÈTE



Lieu: Mondorf-les-Bains

Thème: Prise en charge du diabète: prévenir, traiter et guérir à tout âge

Inscription et info: tania.zamboni@lih.lu - www.lih.lu

Samedi 11/05 à 14h au mardi 14/05 à 9h
EUROPEAN DIABETES EPIDEMIOLOGY GROUP (EDEG) 2019

Lieu: Mondorf-les-Bains

Organisateur: Luxembourg Institute of Health

Info: www.lih.lu - <https://edeg2019.lih.lu/>

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

Mardi 14/05 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R2B, CHL Centre

Thème: Technischer Fortschritt bei der tiefen Hirnstimulation

Orateur: Pr M. Barbé - Info: www.chl.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

Orateurs: Dr A. Braun, une diététicienne, un kinésithérapeute et les infirmières de la Clinique du Diabète

Info: www.hopitauxschuman.lu

Mercredi 15/05 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK

Lieu: Salle de réunion au -1 de la KannerKlinik

Thème: Oralité alimentaire

Orateur: Dr E. Pizon

Info: www.chl.lu

Mercredi 15/05 à 18h**SÉMINAIRE ANTI-DOPAGE ALAD-COSL**

Lieu: CHL Centre, Amphithéâtre, 4 rue Ernest Barblé, L-1210 Luxembourg

Thèmes: Endurance training and coaching in elite sports

Orateurs: Dr A. Sax et Dr A. Urhausen - Info: www.chl.lu

Jeudi 16/05 à 19h30**POST-SAINT-GALLEN MEETING INTERNATIONAL BREAST CANCER CONFERENCE 2019**

Lieu: Centre François Baclesse, Salles de Conférence – Niveau 4

Oratrice: Dr C. Duhem

La conférence sera suivie d'un buffet dinatoire

Confirmation de participation: dir.sec@baclesse.lu

Mercredi 22/05 de 13h à 14h**SÉMINAIRES DU MERCREDI À LA KANNERKLINIK**

Lieu: Salle de réunion au -1 de la KannerKlinik

Thème: Approche de l'ictère aux urgences

Orateur: Dr L. Bagze - Info: www.chl.lu

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?

Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise: fmoitroux@dsb.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 infirmières de la Clinique du Diabète

Info: www.hopitauxschuman.lu

Mardi 11/06 de 17h à 18h**MARDIS EN NEUROSCIENCES**

Lieu: Salle R2B, CHL Centre

Thème: RNAi as a new gene therapy approach: applications in neurological rare diseases

Orateur: S. Tilleux - Info: www.chl.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

N°112 - AVRIL 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
ssauner@dsb.lu

Photographe Semper

Michel Brumat

Ont collaboré à ce numéro

Dr H. Kugener, Samuel, C. Vrancken

Production et impression

Sacha Design s.à.r.l.
contact@sacha.lu

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

www.dsb.lu



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

PRINTEMPS, MOIS DU CŒUR



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 €

A chance to **BREAK FREE**

VENCLYXTO® + rituximab offers patients with R/R CLL a chance for longer progression-free survival 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, December 2018.

AbbVie sa/nv – BE-VNCCLL-190007 (v1.0) – Feb 19

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. **POSOLGY 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

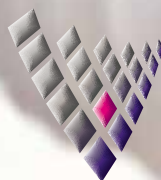
The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. *Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:* The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 for details of the combination regimen). Rituximab should be administered 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 $\geq 25 \times 10^9/l$]) 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-existing 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 546 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, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 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 ($\geq 20\%$) 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 ($\geq 2\%$) in patients receiving venetoclax in combination with rituximab were pneumonia, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions ($\geq 2\%$) were pneumonia and febrile neutropenia. 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 ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ 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) / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; **Grade ≥ 3 :** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, **Grade ≥ 3 :** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; **Grade ≥ 3 :** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia; Uncommon: Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; **Grade ≥ 3 :** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; **Grade ≥ 3 :** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased. **Grade ≥ 3 :** Uncommon: Blood creatinine increased. 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, 11% 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 14% 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%). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). 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 $\geq 25 \times 10^9/l$ 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 168 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 2%. 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 μ mol/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 $\geq 25 \times 10^9/l$. 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 hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 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: adversedruginformation@afmps.be. **Luxembourg:** Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments Villa Louvigny - Allée Marconi L2120 Luxembourg. Site internet: 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:** 12/2018. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu>.

▼ 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 rond, 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 dipodolgr 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 (TEV) 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 : infarctus cardiaque, 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 2,5 mg de Xarelto une fois par jour. **SCA** : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de dipodolgr 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 étendue 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 (comportant 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 thérapie 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 dipodolgr/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA. La thérapie 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 TEV 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 à 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 quotidiennement 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. **Reis 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) sont 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. **Reis 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 administré 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. **Reis 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 initier le traitement par Xarelto à 8 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.). **Reis 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 TEV 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 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 : Utilisation de Xarelto 2,5 mg : 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 cardioverion** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez les patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverion. Pour la cardioverion 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 cardioverion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverion **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 cardioverion. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronarienne 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 atteints 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 cours 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 cours 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 intracranienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveneuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intraartérielles ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, élitexale, apixaban, etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés



Xarelto[®]
rivaroxaban



Protection sur mesure pour vos patients avec FA* en insuffisance rénale



AVC

RRR
-16%
1,4



**Saignement
intracranien**

RRR
-19%
3,4



**Saignement
fatal**

RRR
-61%
2,4

* 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.