

Sempeer

LUXEMBOURG

VIH et dépistage

FORMATION CONTINUE

NOACs:
mise au point 2019

REGULATORY:

Dispositifs médicaux:
de quoi parlons-nous?

FINANCES

L'investissement socialement
responsable: quèsaquo ?

PEOPLE



Paul Rauchs
PSYCHIATRE

MEETING

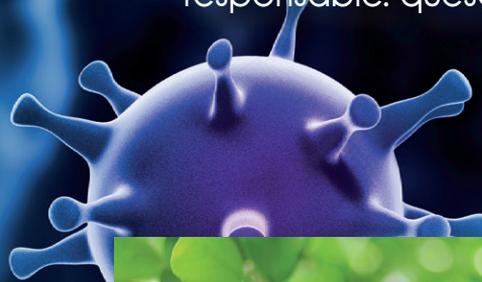
CHL: Journée éthique
HRS: Bienveillance managériale

RECHERCHE

Limiter les métastases en ciblant le
métabolisme des cellules tumorales

EVASION

Un des plus beaux balcons des Alpes



NOUVEAU

CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait
de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait
de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine),
de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Edito



Maudits calendriers...

Et oui... Voici revenu le temps de remplacer nos calendriers et autre semainiers.

Vous avez remarqué? Malgré les smartphones et les ordinateurs, nous avons tous quelque part un calendrier papier à remplacer. Histoire de nous rappeler que l'heure tourne, sans doute.

Et aussi parce que le papier, nous l'aimons, foi d'éditeur de *Semper Luxembourg*.

A ce propos, *Semper Luxembourg* a eu pour la deuxième fois dix ans en 2019. Oui, nous trichons un peu, car si votre mensuel est né en 2008 - justifiant de souffler dix bougies en 2018, c'est en 2009 que l'histoire a vraiment commencé. Qu'à cela ne tienne, car nous aimons trouver des raisons de déboucher une bonne bouteille et de lever notre verre entre amis ou confrères.

Pour reprendre la formule consacrée, Dieu seul sait ce que nous réservera l'année à venir. Son lot de malheurs et de catastrophes, sans aucun doute, mais aussi de bonheurs au quotidien. Focalisons notre regard sur ces derniers, optons pour la gratitude plutôt que pour le pessimisme.

Consacrons, pourquoi pas, la journée bonus du 29 février à prendre le temps du lâcher prise. Comme si c'était fait exprès, ce 29 février tombe d'ailleurs un samedi.

Nous souhaitons donc que 2020, non contente d'être un nombre harmonieux à regarder, vous apporte plein de bonnes choses. Notre dessinateur Samuel y voit d'ailleurs lui aussi une perspective plaisante. A voir en fin de numéro...

Dr Eric Mertens

PS: Lu à l'instant (merci Wikipedia)... En 2020, en Europe tous les articles scientifiques financés sur des fonds publics et publics-privés seront librement accessibles en Europe selon une décision prise à l'unanimité le 27 mai 2016 par le Conseil compétitivité de l'Union européenne... voici toujours une avancée pour la recherche.



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

- 
- Syndrome métabolique
 - Stéatose hépatique non-alcoolique
 - Dyslipidémie
 - Insulinorésistance
 - Obésité

CITREX

Complément alimentaire à base d'extrait de *Citrus limon L. Osbeck* (Bergamote), d'extrait de *Citrus sinensis var Osbeck* (Orange sanguine), de vitamines B6 et B12 et de chrome.

Parce que souvent les mesures hygiéno-diététiques ne suffisent pas...

...la nature nous offre **CITREX**



- => 2 comprimés par jour avec le petit déjeuner et le dîner
- => maintien d'une glycémie normale et d'un métabolisme énergétique normal

Disponible en pharmacie.
Distribué par AWT Luxembourg.
info@awt.lu



**Vous souhaitez des informations sur Citrex?
Vous souhaitez recevoir des échantillons?
Envoyez un simple mail à info@awt.lu**

Dans ce numéro

6 PRÉVENTION

VIH et dépistage

10 MEETING

- p. 10** Journée éthique au CHL
Les scores d'attribution des greffons: un moyen de concilier des critères contradictoires
- p. 14** Bienveillance managériale:
idéalisme ou défi pour les hôpitaux?
Retour d'expérience

18 PEOPLE



Paul Rauchs

Un homme passionné et passionnant

23 REGULATORY

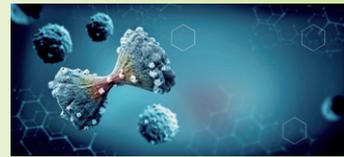
Dispositifs médicaux (medical devices):
de quoi parlons-nous?

26 FORMATION CONTINUE



NOACs: mise au point 2019

30 RECHERCHE



Limiter les métastases en ciblant
le métabolisme des cellules tumorales

32 FINANCES

L'investissement socialement responsable:
qu'èsaquo ?

34 ÉVASION

Voyages Flammang vous fait découvrir les joies
de la glisse sur l'un des plus beaux balcons des Alpes
au Club Med de l'Alpe d'Huez

36 SORTIES

38 CONCOURS



Harmonie des vents contraires,
de Christophe Perrier
Un massage *Hot Stone* d'une heure
offert par la Vie en Rose

39 POUR VOS PATIENTS

40 AGENDA

42 CARTOON

Les bons voeux de Semper



 @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



La 10^{ème} édition des recommandations de la Société Européenne du Sida a été lancée récemment, lors de la 17^{ème} Conférence européenne sur le Sida, à Bâle, en Suisse (06-08 Novembre 2019).



Ces recommandations s'efforcent de répondre à la complexité des situations et des besoins, notamment à l'augmentation de l'âge moyen des personnes séropositives, aux besoins des femmes enceintes, des personnes avec des multimorbidités, aux interactions médicamenteuses, aux besoins spécifiques des transgenres, au choix des traitements antirétroviraux par rapport à leur tolérance et leur profil de pharmacorésistance.

Société Européenne du Sida

Ces recommandations comprennent également une déclaration claire à l'appui de «I=I», çàd «**Indétectable=Intransmissible**», ou «U= U», çàd

«**Undetectable=Untransmissible**».

C'est ce but ultime à atteindre qui affecte les choix de vie et de conception des personnes vivant avec le VIH et de leurs partenaires.

C'est aussi ce concept qui a défini les objectifs «90-90-90» de l'ONUSIDA, en ce qui concerne le diagnostic, le traitement, et la suppression virale du VIH.

Force est de constater que ces objectifs ne seront pas atteints dans les temps dans une grande partie de l'Europe et du monde, en raison d'un accès trop limité au traitement anti-VIH.

En ce qui concerne le premier objectif (**90% des personnes séropositives**

diagnostiquées), environ 80% des personnes vivant avec le VIH en Europe connaissent aujourd'hui leur statut sérologique. Plus de la moitié des pays européens ont déjà atteint cet objectif ou sont sur le point de l'atteindre.

Cependant, les diagnostics tardifs représentent un problème dans la région: plus de la moitié des personnes sont diagnostiquées plus de trois ans après avoir contracté l'infection.

En ce qui concerne le second objectif (**90% des personnes diagnostiquées suivent un traitement**), on constate que seulement 65% des personnes diagnostiquées sont actuellement sous traitement.

Plus de la moitié des personnes sont diagnostiquées plus de trois ans après avoir contracté l'infection.

Environ un million de personnes vivant avec le VIH ne suivent pas de traitement. Un fossé important s'est creusé entre l'Europe de l'est et l'Europe de l'ouest, avec une orientation vers les soins après le diagnostic extrêmement faible en Europe de l'est.

En ce qui concerne le troisième objectif (**90% des personnes sous traitement ont une charge virale indétectable**), on constate que 86% des personnes sous traitement ont effectivement une charge virale indétectable, mais que, à cause de l'écart dans l'accès au traitement, 1,2 million de personnes vivent toujours avec un VIH non refoulé.

Disparités

Il existe également des disparités importantes au sein des populations clefs: par exemple: bien que 90% des consommateurs séropositifs de drogues injectables connaissent leur diagnostic, 50% seulement sont sous traitement, et 39% seulement ont une charge virale indétectable.

Anastasia Pharris, du Centre européen pour la prévention et le contrôle des maladies (ECDC), a déclaré, lors de la Conférence européenne sur le Sida, que l'Europe n'atteindra ses objectifs fixés seulement si on s'attaquait aux lacunes en matière de prévention:

- Information, sensibilisation des groupes-cibles à risque et de la population générale.
- Réduction des risques par le respect des règles du Safer sex, l'utilisation des préservatifs et de la PrEP.
- Dépistage élargi et ciblé.
- Traitement et suivi.

La prévention au Luxembourg

Le Luxembourg fait partie des pays les plus performants au niveau de la cascade des trois objectifs, 90-90-90.

Mais comme c'est un petit pays aux carrefours de l'Europe, avec beaucoup de passages, de transitions et de migrations, ses performances ont tendance à chuter dès le deuxième et surtout au niveau du troisième objectif, car bon nombre de personnes diagnostiquées ne se présentent plus aux consultations ou sont perdues de vue après leur mise sous traitement.

On estime également qu'au départ, environ 15% des personnes séropositives ne sont pas diagnostiquées, et ignorent donc probablement leur statut sérologique. C'est pourquoi, l'année 2020 sera placée entièrement sous le thème «I = I» ou «U = U»: «Undetectable= Untransmissible».

Déjà, pour cette fin d'année, toutes les activités de prévention se sont concentrées sur le dépistage précoce, qui permet la mise-en-route d'un traitement anti-rétroviral le plus tôt possible.

- Le samedi 23 novembre, la «*European Testing Week*» a été lancée à la Belle-Etoile. Il s'agit d'une campagne européenne annuelle de dépistage du VIH, dont l'objectif est de sensibiliser le tout public sur l'importance du dépistage. En effet, en l'absence de symptômes, le test de dépistage reste le seul moyen de savoir si une personne a été infectée par le VIH ou non. Or, la trithérapie débutée précocement après une infection, offre une qualité et une espérance de vie proches de celle

FORMATION CONTINUE NOACs: mise au point 2019



...A LIRE EN PAGE 26

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca 

d'une personne non infectée. Elle réduit également le risque d'infecter d'autres personnes, qui est maximal au début, lors de la phase de la primo-infection .

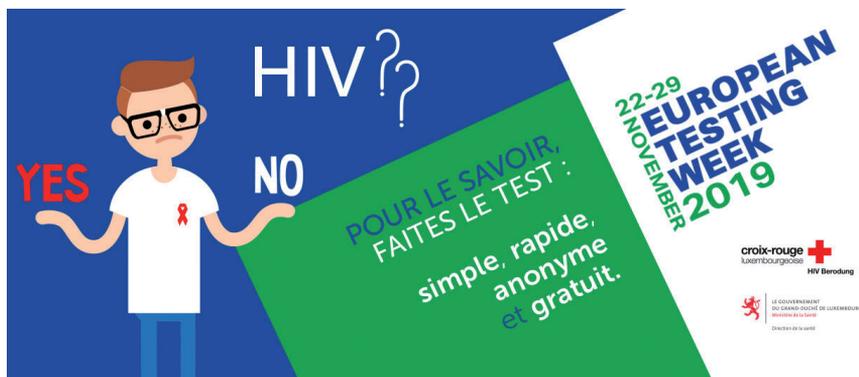
Dépistage

Aujourd'hui, il existe plusieurs façons de se dépister pour le VIH: une prise de sang classique, ou un test de dépistage rapide à orientation diagnostique, qui consiste à prélever une goutte de sang à l'extrémité du doigt.

Depuis juillet, des autotests de dépistage du VIH sont disponibles en pharmacies, et depuis le 26 novembre, dans les différents supermarchés Cactus du pays.

Une offre élargie de dépistage classique existe dans les laboratoires privés, au Laboratoire National de Santé, mais également dans les hôpitaux CHL, HRS, CHEM, CHdN, et de dépistage par tests dits rapides (Trod) à la HIV Berodung de la Croix rouge luxembourgeoise et dans le DIMPS (dispositif d'intervention mobile pour la prévention et la santé sexuelle): lieux de dépistage sur DIMPS.lu. ou sur safersex.lu

- Le 29 novembre, une centaine de lycéens ont participé à une journée de sensibilisation au CHL, organisée par le service HIV Berodung de la Croix-Rouge, le CHL, le LIH, et la Direction de la santé, qui leur a donné l'occasion de participer à des ateliers, les informant sur les modes de transmission du VIH, les traitements et la recherche.
- Un concours d'affiche, «Preventive Art-Art on Poster» a récompensé



les meilleures créations des élèves lycéens participants, lors d'une cérémonie de remise de prix; les projets d'affiches devaient visualiser les différents outils de prévention à notre disposition, tel que le préservatif, le dépistage, ou encore le traitement pré-et-post exposition.

- Grâce au soutien de Namur-artisan de saveurs, la «Love Baguette», une baguette façonnée en forme de ruban de solidarité avec les personnes concernées par le VIH/Sida, a été mise en vente, du 22 novembre au 1^{er} décembre, dans tous les magasins Namur du pays, ainsi que celui de Metz. 1€ a été reversé pour chaque vente de «Love Baguette» à la HIV Berodung, afin de les soutenir dans leurs projets de prévention.
- Un «Brunch solidaire», en présence du ministère de la santé, a été organisé le 1^{er} décembre, journée mondiale du Sida, à la place d'Armes.
- Enfin, le MUDAM a accueilli un weekend d'évènements spéciaux à l'occasion de la journée mondiale du Sida, et organisés dans le cadre de l'exposition «David Wojnarowicz: History Keeps Me Awake at Night». La projection de plusieurs films et vi-

déos, thématisant l'activisme contre la stigmatisation et le VIH/Sida, ont accompagné des conférences, discussions et table-ronde sur le sujet de l'objectif 90-90-90, et de la solidarité.

Journée mondiale

La Journée mondiale de lutte contre le Sida, proclamée par l'OMS (Organisation mondiale de la Santé) le 1^{er} décembre de chaque année, est une opportunité pour s'unir dans la lutte contre le VIH, soutenir les personnes séropositives, et pour rendre hommage aux personnes décédées des suites de la maladie.

A l'heure actuelle, on compte 1176 personnes séropositives au Luxembourg, 2.2 millions en Europe, et environ 38 millions dans le monde. A ce jour, plus de 32 millions de personnes sont décédées des suites du sida, faisant de cette maladie l'une des pandémies les plus destructrices de l'histoire. ■

Source: ONUSIDA, 2018

PREVENIR-DEPISTER-TRAITER

Le Luxembourg fait partie des pays les plus performants au niveau de la cascade des trois objectifs, 90-90-90.

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

▼ 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.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Trumenba suspension injectable en seringue préremplie. Vaccin méningococcique groupe B (recombinant, adsorbé). **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** 1 dose (0,5 ml) contient : fHbp de la sous-famille A^{1,2,3} de *Neisseria meningitidis* de sérotype B 60 microgrammes fHbp de la sous-famille B^{1,2,3} de *Neisseria meningitidis* de sérotype B 60 microgrammes¹ Lipoprotéine recombinante fHbp (protéine de liaison du facteur H)² Produite dans des cellules d'*Escherichia coli* par la technique de l'ADN recombinant³ Adsorbée sur du phosphate d'aluminium (0,25 milligramme d'aluminium par dose) Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Suspension injectable. Suspension liquide blanche. **4.1 Indications thérapeutiques** Trumenba est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B. Voir rubrique 5.1 pour plus d'informations sur la réponse immunitaire contre les souches spécifiques de sérotype B. Ce vaccin doit être utilisé conformément aux recommandations officielles. **4.2 Posologie et mode d'administration**

Posologie

Schémas de primovaccination 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à 6 mois d'intervalle (voir rubrique 5.1). 3 doses : 2 doses (de 0,5 ml chacune) administrées à au moins 1 mois d'intervalle, suivies d'une troisième dose administrée au moins 4 mois après la deuxième dose (voir rubrique 5.1). *Dose de rappel* Une dose de rappel devrait être envisagée à la suite de chacun des deux schémas posologiques chez les sujets présentant un risque continu d'infection invasive à méningocoque (voir rubrique 5.1). *Autre population pédiatrique* La sécurité et l'efficacité de Trumenba n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 10 ans. Aucune donnée n'est disponible. *Mode d'administration* Par injection intramusculaire uniquement. Le site d'injection préférentiel est le muscle deltoïde de la partie supérieure du bras. Pour les instructions concernant la manipulation du vaccin avant administration, voir la rubrique 6.6. Aucune donnée n'est disponible concernant l'interchangeabilité de Trumenba avec d'autres vaccins méningococciques de sérotype B pour compléter le schéma vaccinal. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. **4.8 Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité

Le profil de sécurité présenté repose sur l'analyse de plus de 15 000 sujets (âgés de 10 ans et plus) ayant été vaccinés avec au moins une dose de Trumenba au cours de 11 études cliniques terminées. Les effets indésirables les plus fréquemment observés étaient les suivants : douleur au site d'injection, rougeur et gonflement au site d'injection, céphalées, fatigue, frissons, diarrhée, douleurs musculaires, douleurs articulaires et nausées. Les effets indésirables consécutifs à la vaccination de rappel chez 268 sujets âgés de 15 à 23 ans ont été similaires aux effets indésirables observés dans le cadre du schéma de primovaccination par Trumenba, environ 4 ans plus tôt. Liste des effets indésirables Les effets indésirables rapportés au cours des études cliniques sont listés par ordre décroissant de fréquence et de gravité, conformément aux catégories de fréquence suivantes : 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) Affections du système immunitaire Fréquence indéterminée : réactions allergiques* Affections du système nerveux Très fréquent : céphalées Affections gastro-intestinales Très fréquent : diarrhée ; nausées Fréquent : vomissements Affections musculo-squelettiques et systémiques Très fréquent : douleurs musculaires (myalgies) ; douleurs articulaires (arthralgies) Troubles généraux et anomalies au site d'administration Très fréquent : frissons ; fatigue ; rougeur (érythème) ; gonflement (induration) et douleur au site d'injection Fréquent : fièvre ≥ 38 °C (pyrexie) *L'effet indésirable suivant est considéré comme étant lié à l'utilisation de Trumenba et a été rapporté lors de l'expérience post-commercialisation. Cet effet indésirable étant issu de rapports spontanés, la fréquence de survenue de cet effet n'a pas pu être déterminée, elle est donc considérée comme « indéterminée ». Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V. **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Pfizer Europe MA EEIG, Boulevard de la Plaine 17, 1050 Bruxelles, Belgique **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/17/1187/001 **10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** Novembre 2018. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Sur prescription médicale. Références 1. Trumenba Summary of Product characteristics (November 2018). 2. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/232746/2017. Assessment report Trumenba 2017 [08 nov 2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004051/WC500228997.pdf. 190848 - August 2019



TRUMENBA® est le seul vaccin contre le méningocoque B contenant un variant de chacune des sous-familles A et B de fHbp*^{1,2}

TRUMENBA® est conçu pour offrir une ample couverture contre les diverses souches du MenB dont 96% expriment fHbP¹

Indication

► **TRUMENBA® est indiqué pour l'immunisation active des sujets à partir de l'âge de 10 ans pour la prévention contre les maladies invasives méningococciques causées par *Neisseria meningitidis* de sérotype B.¹**

▼ 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 dans le RCP pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

* Protéine de liaison du facteur H de *Neisseria Meningitidis*

informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Sur prescription médicale. Références 1. Trumenba Summary of Product characteristics (November 2018). 2. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/232746/2017. Assessment report Trumenba 2017 [08 nov 2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004051/WC500228997.pdf. 190848 - August 2019

4B Trumenba®
Vaccin méningococcique groupe B

informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>. Sur prescription médicale. Références

1. Trumenba Summary of Product characteristics (November 2018).
2. European Medicines Agency: Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EMA/CHMP/232746/2017. Assessment report Trumenba 2017 [08 nov 2017]. Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/004051/WC500228997.pdf. 190848 - August 2019

Prix public

€ 74,80

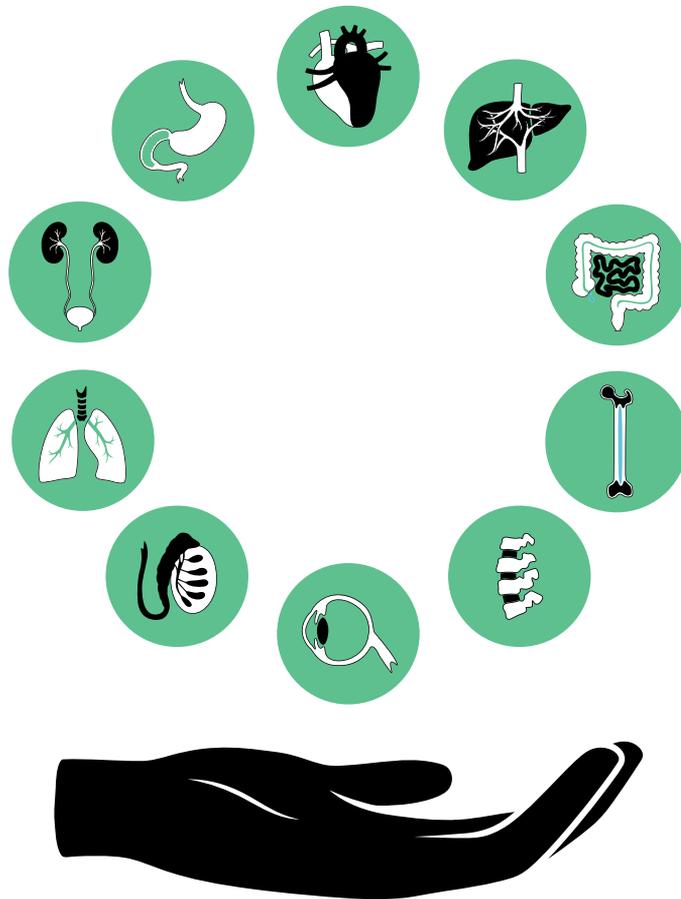
Pfizer

Journée éthique au CHL

Les scores d'attribution des greffons: un moyen de concilier des critères contradictoires

Le 15 novembre dernier, le Comité d'éthique du Centre Hospitalier de Luxembourg, l'INCCI et la Haus Omega (CEH) ont organisé conjointement une Journée d'Éthique intitulée «Le tri en médecine: questions éthiques de la pratique quotidienne aux situations exceptionnelles.». Lors de son exposé, le Pr Christian Jacquelinet, Agence de biomédecine, nous donna son point de vue pour améliorer le système d'attribution des greffons. Compte-rendu.

Céline Buldgen



L'attribution des greffons est un processus complexe et sensible, à la fois dans sa conception que dans sa réalisation. Il faut dire qu'il n'existe pas de solution ubiquitaire ni définitive: le processus varie d'un pays à l'autre en fonction des critères d'attribution pris en compte et au cours du temps en fonction de l'évaluation périodique des résultats. Pour le Pr Christian Jacquelinet, il convient dès lors de répondre de manière adaptée, efficace et aussi équitable que possible aux besoins de santé des malades concernés. «Ce n'est pas facile dans chaque pays, mais on a beaucoup progressé, me semble-t-il au cours des vingt dernières années.», souligna-t-il.

La pénurie soulève toujours des questions difficiles quant au choix des malades qui se verront attribuer un greffon, et donc à leur tri. Pr Jacquelinet: «Pour certains malades, une solution est de leur proposer les greffons «en

priorité». C'est ce qui avait été fait par le passé. Pour les autres malades, il est impossible de prioriser un groupe par rapport à un autre. La difficulté actuelle revient surtout à la greffe hépatique. Selon l'indication (cirrhose hépatique, hépatocarcinome...), la problématique médicale est très différente et cela complique la réglementation de la compétition inter-indications. En greffe cardiaque, quelle que soit l'indication, cela ne change pas grand chose.»

Pour les malades pour lesquels il est impossible de prioriser, le système d'attribution doit alors réaliser un compromis entre équité, efficacité et faisabilité. Il doit également prendre en compte simultanément plusieurs critères d'attribution. Une solution traditionnelle est de s'en remettre aux équipes, une solution moderne est de s'appuyer sur un score d'attribution.

Le Pr Christian Jacquelinet fit également le point sur des éléments sujets à discussion: «Il me semble essentiel de rendre l'attribution conforme à un ensemble de spécifications pré-établies en co-construction avec les parties prenantes. Par ailleurs, il faut assumer le fait que certains critères soient fondés sur des données probantes, et que d'autres soient empiriques. Les médecins doivent également assumer certains critères sociaux. On pourrait aussi discuter le fait de prioriser les adultes jeunes par rapport aux seniors. Enfin, j'aimerais attirer votre attention sur le tirage au sort. En greffe hépatique, on s'était rendu compte que nous avons beaucoup de difficultés à régler la compétition entre les deux grandes indications: la cirrhose et le cancer du foie. C'est pourquoi nous avons finalement attribué des points aux patients, en les intégrant dans un système de points unique. Mais



«L'objectif du score coeur; dernier score implémenté par l'Agence de la Biomédecine en France; est de réduire la mortalité et de donner aux patients la même chance d'accès aux greffons, d'assurer à la fois l'équité d'accès et l'efficacité de la greffe cardiaque.»

Pr Christian Jacquelinet

d'autres approches existent pour garder les flux entrants (incidence des inscriptions en liste d'attente) selon les catégories et réserver un flux de greffon. Il faut savoir que nous utilisons déjà ce système de «tirage au sort» pour la greffe rénale. Se pose aujourd'hui la question de l'utiliser en greffe cardiaque (voire plus tard en greffe hépatique) en vue d'optimiser l'attribution des greffons.»

Qu'est-ce qu'un score d'attribution ?

Un score d'attribution est une quantité calculable pour chaque malade en attente de greffe à partir de critères liés au donneur, au receveur et à l'appariement donneur-receveur. Il est utilisé pour trier les malades présents par ordre de «priorité». Chaque fois qu'un donneur est prélevé, les listes d'attentes en greffe hépatique, cardiaque, rénale, pulmonaire... sont triées par ordre de priorité.

Le score d'attribution est un instrument efficace pour un système d'attribution «au patient». Il permet:

- de réaliser un Compromis «Ethique» Objectivable et transparent,
- de pondérer l'influence de critères d'attribution variés et contradictoires,
- d'optimiser l'attribution au vu de critères de jugement préalablement définis.

Un score d'attribution est tout ou une partie d'attribution. Il est basé

sur un modèle géographique et tient compte:

- des règles d'articulation inter-organes,
- des filtres (ABO, antigènes interdits, contre-indication temporaire),
- des priorités séquentielles. Par exemple, priorité d'extrême urgence pour les hépatites fulminantes ou les retransplantations précoces en cas de non-fonctionnement primaire du greffon,
- des score(s) d'attribution. «Il peut y avoir plusieurs scores d'attribution. On a un score en greffe rénale adulte, et puis un score en greffe rénale pédiatrique parce que la logique n'est pas la même derrière.», précisa le Pr Jacquelinet.

Enfin, le score d'attribution est un modèle paramétrable, évolutif, évaluable et simulable.

Si on veut optimiser l'attribution des greffons, il faut être capable:

- de mesurer le risque de décès en liste d'attente,
- d'avoir un index du risque pour le receveur,
- d'avoir un index du risque pour le donneur,
- d'avoir un index du risque de transplantation,
- de tenir compte du modèle géographique.

Un «score coeur» pour mieux attribuer les greffons cardiaques

L'Agence de la Biomédecine (ABM) a mis en place, en collaboration avec les professionnels de santé et les associations de patients, un nouveau système national de répartition des greffons cardiaques, appelé «score coeur». Ce dispositif a été lancé en janvier 2018 car l'accès aux greffons cardiaques est devenu plus difficile.

La répartition actuelle des greffons cardiaques s'effectue d'une part, en distinguant les candidats en situation d'urgence vitale (pour lesquels une priorité nationale peut être attribuée), et d'autre part, suivant une modalité géographique, pour l'ensemble des candidats non prioritaires, avec une attribution des greffons aux équipes selon l'éloignement entre les établissements de prélèvement et de greffe (attribution à l'échelon local puis régional puis national).

L'attribution d'une priorité nationale (super-urgences 1, 2 et 3), repose sur le principe de l'urgence. Sa mise en place en 2004, avait pour objectif de diminuer les décès en liste d'attente ainsi que les sorties de liste pour aggravation.

La priorité la plus souvent demandée, la super-urgence 1, est accordée sur des critères de prise en charge médicale du patient: nécessité d'un recours à une perfusion d'inotrope et/ou à



L'attribution d'une priorité nationale (super-urgences 1, 2 et 3), avait pour objectif de diminuer les décès en liste d'attente ainsi que les sorties de liste pour aggravation.

une assistance circulatoire mécanique de courte durée.

L'évaluation des règles actuelles de répartition des greffons cardiaques menée par l'Agence de la Biomédecine dans le cadre de ses missions, montre que:

- 1- Les critères actuels d'attribution d'une priorité nationale distinguent mal la sévérité de la situation des malades: un quart des patients en super-urgence sont à faible risque de décès (24%) et un tiers des patients à haut risque de décès ne sont pas en super-urgence (32%).
- 2- Les patients en super-urgence bénéficient d'un taux d'accès à la greffe très important comparativement au taux d'accès à la greffe des patients sans priorité nationale (et pour qui l'incidence cumulée de décès et de retrait de liste pour aggravation est importante).
- 3- L'appariement entre donneur et receveur ne peut pas être adéquat dans le cadre d'une attribution locale, le nombre de candidats sur la liste d'attente dans la plupart des centres, par groupe sanguin, un jour donné, étant trop restreint.

Dans ce contexte, les professionnels, en accord avec le groupe d'experts réuni sous l'égide de l'Agence de la Biomédecine, ont proposé une modification des règles de répartition des greffons cardiaques fondée sur:

- 1- Un classement de tous les candidats en liste d'attente avec un score national.
- 2- La prise en compte dans l'attribution des greffons de l'urgence, jugée sur des critères objectifs du risque de décès après la greffe.
- 3- Un appariement entre donneur et receveur.

Le score national d'attribution des greffons cardiaques (SNAGC) est calculé en 4 étapes, avec d'abord le calcul de l'index de risque cardiaque

(IRCA) d'un adulte standard, celui du score cardiaque composite brut (composantes adulte et enfant standard, composante urgence enfant et composante adulte expert, différentes selon les situations cliniques) puis pondéré (compatibilité sanguine, critères morphologiques, survie après greffe, appariement en âge) et enfin, en intégrant le modèle géographique.

Le score d'attribution est recalculé pour chaque donneur tandis que le risque individuel de décéder en attente d'une greffe est calculé pour chaque patient. ■

Sources:

- Journée d'Éthique «Le tri en médecine: questions éthiques de la pratique quotidienne aux situations exceptionnelles», CHL, 15 novembre 2019.
- www.agence-biomedecine.fr/IMG/pdf/guide_score_coeur_v2.pdf
- www.cardio-online.fr/Actualites/Depeches/score-coeur-mieux-attribuer-greffons-cardiaques

Les critères de jugement pour l'attribution des greffes cardiaques en France:

- Minimiser les décès et les sorties de liste d'attente pour aggravation.
- Minimiser les décès post-greffe.
- Y-a-t-il des laissés pour compte ? -> Analyse par sous-groupe/strates.
- Quel impact sur les activités de greffe des équipes ?
- Maximiser le nombre d'années de vie gagnées.
- Eviter les greffes trop précoces ou trop tardives.

	Prix public ^s
30 x 10 mg	48,12 €
30 x 25 mg	48,12 €
100 x 10 mg	142,69 €
100 x 25 mg	142,69 €

Taux de remboursement 100%

Chez les patients diabétiques de type 2 avec une maladie CV établie*

JARDIANCE® EST LE SEUL ANTIDIABÉTIQUE ORAL APPROUVÉ DANS LA PRÉVENTION DE MORTALITÉ CV*

38%

RRR DE MORTALITÉ CV (p<0,001)



38% de réduction du risque de mortalité cardiovasculaire**

Jardiance®
(empagliflozine)

Le 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. **DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT** Jardiance® 10 mg comprimés pelliculés Jardiance® 25 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 10 mg d'empagliflozine. Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : chaque comprimé contient 25 mg d'empagliflozine. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Jardiance 10 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé rond, jaune pâle, biconvexe, à bords biseautés, portant la mention gravée « S10 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (diamètre du comprimé : 9,1 mm). Jardiance 25 mg comprimés pelliculés : comprimé pelliculé ovale, jaune pâle, biconvexe, portant la mention gravée « S25 » sur une face et le logo de Boehringer Ingelheim sur l'autre face (longueur du comprimé : 11,1 mm, largeur du comprimé : 5,6 mm). **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Jardiance est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et d'une activité physique : en monothérapie, pour l'utilisation de la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance - en association avec d'autres médicaments destinés au traitement du diabète. Pour les résultats des études concernant les associations, les effets sur le contrôle glycémique et les événements cardiovasculaires, ainsi que sur les populations étudiées, voir les rubriques 4.4, 4.5 et 5.1 dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION** Posologie La dose initiale recommandée est de 10 mg d'empagliflozine une fois par jour pour la monothérapie et pour l'association avec d'autres médicaments antidiabétiques. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine à 10 mg une fois par jour, qui présentent un DFG (débit de filtration glomérulaire estimé) ≥ 60 ml/min/1,73 m² et qui nécessitent un contrôle glycémique plus strict, la dose peut être augmentée à 25 mg une fois par jour. La dose quotidienne maximale est de 25 mg (voir ci-dessous). Lorsque l'empagliflozine est associée à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline, une réduction de la posologie du sulfamide hypoglycémiant ou de l'insuline peut être envisagée pour diminuer le risque d'hypoglycémie (voir rubrique **Effets Indésirables**). **Populations particulières Insuffisants rénaux** En raison de son mécanisme d'action, l'efficacité de l'empagliflozine sur la glycémie est dépendante de la fonction rénale. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant un DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m² ou une CLR (clairance estimée de la créatinine) ≥ 60 ml/min. L'empagliflozine ne doit pas être instaurée chez des patients présentant un DFG < 60 ml/min/1,73 m² ou une CLR < 60 ml/min. Chez les patients qui tolèrent l'empagliflozine et dont le DFG chute chroniquement en dessous de 60 ml/min/1,73 m² ou la CLR en dessous de 60 ml/min, la dose d'empagliflozine doit être ajustée ou maintenue à 10 mg une fois par jour. L'empagliflozine doit être arrêtée lorsque le DFG est chroniquement inférieur à 45 ml/min/1,73 m² ou la CLR chroniquement inférieure à 45 ml/min (voir rubrique **Effets Indésirables**). L'empagliflozine ne doit pas être utilisée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) ou chez les patients sous dialyse, car aucune efficacité n'est attendue chez ces patients. **Insuffisants hépatiques** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique. L'exposition à l'empagliflozine est plus importante chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. L'expérience thérapeutique chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère est limitée. L'utilisation de ce médicament n'est pas recommandée dans cette population. **Patients âgés** Aucune adaptation posologique n'est recommandée en fonction de l'âge. Chez les patients âgés de 75 ans et plus, le risque accru d'hypovolémie doit être pris en compte (voir rubrique **Effets Indésirables**). Chez les patients âgés de 65 ans et plus, l'instauration d'un traitement par empagliflozine n'est pas recommandée en raison de l'expérience thérapeutique limitée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de l'empagliflozine chez les enfants et les adolescents n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Les comprimés peuvent être pris avec ou sans aliments, avalés entiers avec de l'eau. Si le patient oublie de prendre une dose du médicament, il doit la prendre dès qu'il s'en aperçoit. Il ne doit pas prendre une dose double le même jour. **CONTRE-INDICATIONS** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 **Liste des excipients** dans le Résumé des Caractéristiques du Produit. **EFFETS INDÉSIRABLES** **Résumé du profil de sécurité** Un total de 15 582 patients avec un diabète de type 2 ont été inclus dans des études cliniques afin d'évaluer la sécurité d'emploi de l'empagliflozine, parmi lesquels 10 004 patients ont reçu l'empagliflozine soit seule ou en association avec la metformine, un sulfamide hypoglycémiant, la pioglitazone, des inhibiteurs de la DPP4 ou l'insuline. Dans 6 études contrôlées versus placebo d'une durée de 18 à 24 semaines, 3 534 patients ont été inclus ; 1 183 d'entre eux ont pris un placebo, et 2 351 ont été traités par empagliflozine. L'incidence globale des événements indésirables chez les patients traités par empagliflozine a été similaire à celle des patients sous placebo. L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté a été l'hypoglycémie lors de l'utilisation de l'empagliflozine en association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline (voir « Description de certains effets indésirables »). **Liste des effets indésirables** Les effets indésirables, présentés par classe de système d'organe et termes préférentiels MedDRA, rapportés chez les patients ayant reçu de l'empagliflozine au cours d'études contrôlées versus placebo, sont présentés ci-dessous. Les effets indésirables sont présentés par fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la façon suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à < 1/10), peu fréquent ($\geq 1/1 000$ à < 1/10 000) ou très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1** : Liste tabulée des effets indésirables (MedDRA) rapportés dans les études contrôlées versus placebo et issus des données après commercialisation Effets indésirables par classe de système d'organe : **Infections et infestations** : Fréquent : Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales* Infection des voies urinaires (incluant des pyélonéphrites et des urésopyses) ; **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : Très fréquent : Hypoglycémie (lors de l'association à un sulfamide hypoglycémiant ou à l'insuline) ; Fréquent : Soif ; Rare : Acidocétose diabétique ; **Affections de la peau et des tissus sous-cutanés** : Fréquent : Prurit (généralisé) Rash ; Peu fréquent : Urticaire ; Fréquence indéterminée : Angio-œdème ; **Affections vasculaires** ; Peu fréquent : Hypovolémie ; **Affections du rein et des voies urinaires** : Fréquent : Augmentation des mictions* ; Peu fréquent : Dysurie ; **Investigations** : Fréquent : Augmentation des lipides sériques* ; Peu fréquent : Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire* Augmentation de l'hématocrite* ; * Voir les sous-sections ci-dessous pour des informations complémentaires* Par rapport à l'inclusion, les augmentations moyennes en pourcentage de l'empagliflozine 10 mg et 25 mg contre placebo, ont été respectivement pour le cholestérol total, de 4,9 % et de 5,7 % contre 3,5 %, pour le cholestérol HDL, de 3,3 % et de 3,6 % contre 0,4 %, pour le cholestérol LDL de 9,5 % et de 10,0 % contre 7,5 %, pour les triglycérides de 9,2 % et de 9,9 % contre 10,5 %. * Les variations moyennes de l'hématocrite par rapport à l'inclusion ont été de 3,4 % et de 3,6 % respectivement pour l'empagliflozine 10 mg et 25 mg, comparativement à 0,1 % pour le placebo. Dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les valeurs de l'hématocrite sont redévenues proches des valeurs de départ après une période de suivi de 30 jours après l'arrêt du traitement. * Voir rubrique 4.4 du RCP **Description de certains effets indésirables** **Hypoglycémie** La fréquence des hypoglycémies dépendait du traitement de fond selon les associations et a été similaire pour l'empagliflozine et le placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, et en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une

augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par metformine et sulfamide hypoglycémiant (empagliflozine 10 mg : 16,1 %, empagliflozine 25 mg : 11,5 %, placebo : 8,4 %), associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 19,5 %, empagliflozine 25 mg : 28,4 %, placebo : 20,6 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg et 25 mg : 36,1 %, placebo 35,3 %), et associée à l'insuline en multiples injections journalières (MIJ) avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 39,8 %, empagliflozine 25 mg : 41,3 %, placebo : 37,2 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 51,1 %, empagliflozine 25 mg : 57,7 %, placebo 58 %). **Hypoglycémie majeure (événements nécessitant une assistance)** Aucune augmentation des hypoglycémies majeures n'a été observée avec l'empagliflozine par rapport au placebo en monothérapie, en association avec la metformine, en association avec la metformine et un sulfamide hypoglycémiant, en association avec la pioglitazone avec ou sans metformine, en association avec la linagliptine et avec la metformine, en complément d'un traitement de référence et pour l'association de l'empagliflozine et de la metformine chez des patients naïfs du traitement comparativement à des patients traités avec l'empagliflozine et la metformine pris séparément. Une augmentation de la fréquence a été observée quand l'empagliflozine a été associée à un traitement par insuline basale, avec ou sans metformine et avec ou sans sulfamide hypoglycémiant (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 % ; tout au long des 78 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 0 %, empagliflozine 25 mg : 1,3 %, placebo : 0 %) et associée à l'insuline MIJ avec ou sans metformine (pendant les 18 premières semaines de traitement quand l'insuline ne pouvait pas être ajustée : empagliflozine 10 mg : 0,5 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 0,5 % ; tout au long des 52 semaines de l'étude : empagliflozine 10 mg : 1,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,5 %, placebo : 1,6 %). **Candidose vaginale, vulvovaginite, balanite et autres infections génitales** Des candidoses vaginales, vulvovaginites, balanites et autres infections génitales ont été rapportées plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 4,0 %, empagliflozine 25 mg : 3,9 %) comparativement au placebo (1,0 %). Ces infections ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par l'empagliflozine comparativement au placebo, et la différence de fréquence était moins prononcée chez les hommes. Les infections des voies génitales étaient d'intensité légère à modérée. **Augmentation des mictions** Une augmentation des mictions (comportant les termes pré-définis de pollakiurie, polyurie et nycturie) a été observée plus fréquemment chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 3,5 %, empagliflozine 25 mg : 3,3 %) comparativement au placebo (1,4 %). L'augmentation des mictions était principalement d'intensité légère à modérée. La fréquence de la nycturie rapportée était similaire pour le placebo et l'empagliflozine (< 1 %). **Infection des voies urinaires** La fréquence globale des infections des voies urinaires rapportées comme un événement indésirable a été similaire chez les patients traités par empagliflozine 25 mg et les patients sous placebo (7,0 % et 7,2 %) et plus élevée chez les patients traités par empagliflozine 10 mg (8,8 %). Comme avec le placebo, des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment pour l'empagliflozine chez les patients avec des antécédents d'infections des voies urinaires chroniques ou récurrentes. L'intensité (légère, modérée, sévère) des infections des voies urinaires était similaire chez les patients sous empagliflozine et sous placebo. Des infections des voies urinaires ont été rapportées plus fréquemment chez les femmes traitées par empagliflozine comparativement au placebo ; aucune différence n'a été observée chez les hommes. **Hypovolémie** La fréquence globale des hypovolémies (comportant les termes pré-définis de diminution de la pression artérielle (ambulatoire), diminution de la pression artérielle systolique, déshydratation, hypotension, hypovolémie, hypotension orthostatique et syncope) a été similaire chez les patients traités par empagliflozine (empagliflozine 10 mg : 0,6 %, empagliflozine 25 mg : 0,4 %) et sous placebo (0,3 %). La fréquence des événements hypovolémiques était plus élevée chez les patients âgés de 75 ans et plus traités par empagliflozine 10 mg (2,3 %) ou empagliflozine 25 mg (4,3 %) comparativement au placebo (2,1 %). **Augmentation de la créatinine sanguine/baisse du débit de filtration glomérulaire** La fréquence globale des patients présentant une augmentation de la créatinine sanguine et une baisse du débit de filtration glomérulaire a été comparable dans les groupes recevant l'empagliflozine ou le placebo (augmentation de la créatinine sanguine : empagliflozine 10 mg 0,6 %, empagliflozine 25 mg 0,1 %, placebo 0,5 % ; baisse du débit de filtration glomérulaire : empagliflozine 10 mg 0,1 %, empagliflozine 25 mg 0 %, placebo 0,3 %). Les augmentations initiales de la créatinine et les baisses initiales du débit de filtration glomérulaire estimés chez les patients traités par empagliflozine ont été en général transitoires en cas de poursuite du traitement ou réversibles après l'arrêt du traitement. Régulièrement, dans l'étude EMPA-REG OUTCOME, les patients traités par empagliflozine ont tout d'abord présenté une chute du DFG estimé (moyenne : 3 ml/min/1,73 m²). Par la suite, le DFG s'est maintenu pendant la poursuite du traitement. Le DFG moyen est revenu aux valeurs initiales après l'arrêt du traitement, ce qui suggère que des modifications hémodynamiques aiguës pourraient jouer un rôle dans ces variations de la fonction rénale. **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. - Site internet : www.afmps.be/ e-mail : adversereactions@afmps.be Luxembourg : Direction de la Santé - Division de la Pharmacie et des Médicaments - Site internet : <http://www.mps.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **MODE DE DELIVRANCE** Médicament soumis à prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Boehringer Ingelheim International GmbH Binger Str. 173 D-55216 Ingelheim am Rhein Allemagne **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/14/930/014 (Jardiance 10 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/018 (Jardiance 10 mg - 100 comprimés) EU/1/14/930/005 (Jardiance 25 mg - 30 comprimés) EU/1/14/930/009 (Jardiance 25 mg - 100 comprimés) **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** 02/2019 Éditeur responsable: SCS Boehringer Ingelheim Comm.V, Avenue Ariane 16, 1200 Bruxelles

Références :

1. RCP Jardiance® 10 mg et 25 mg
2. Zinman B, Wanner C, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, Matthews M, DeVins T, Johansen OE, Woerle HJ, Broedl UC, Inzucchi SE; EMPA-REG OUTCOME Investigators. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 diabetes. N Engl J Med 2015 Nov 26; 373(22):2117-2128
- * Patients adultes atteints de diabète de type 2 et d'une coronaropathie, d'une maladie artérielle périphérique ou d'antécédents d'infarctus du myocarde ou d'AVC
- RRR: Réduction du Risque Relatif
- CV: Cardiovasculaire - IC: Insuffisance cardiaque
- www.cns.lu



GDL : PC-BE100332 - 03/2019

Bienveillance managériale: idéalisme ou défi pour les hôpitaux? Retour d'expérience

Organisée par le Pôle Femme, Mère, Enfant des Hôpitaux Robert Schuman (HRS), la 14^e Journée d'Etude a eu lieu le 11 octobre dernier. Le thème choisi cette année «Bienveillance: des paroles et des actes» permet à Fabrice Carouille, Directeur des soins du pôle Femme, Mère, Enfant des HRS de présenter son travail de recherche aboutissant à un modèle de posture managériale éthique

Céline Buldgen



La mission première des établissements de santé est de donner des soins de qualité. Mais ceux-ci sont confrontés à une augmentation des coûts de production qui les oblige à un exercice de plus en plus contraint et complexe. Les hôpitaux n'hésitent donc pas aujourd'hui à tendre vers des modèles de gestion d'entreprise imposant des obligations de performance.

Et les conséquences sur le terrain sont bien visibles:

- diminution constante du ratio soignant-patient,
- modification des activités de service/ des missions,
- gestion des lits à flux tendus,
- réduction des durées de séjour avec des conséquences importantes en terme d'organisation,
- charge administrative et une traçabilité accrues,
- multiplication des procédures, des programmes d'évaluations...

Les conditions de travail se durcissent

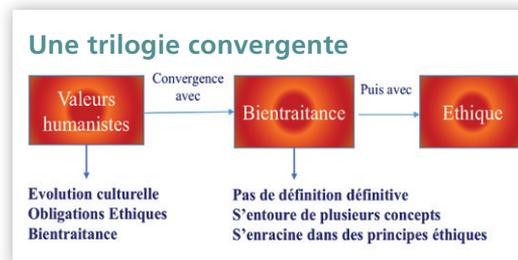
créant un terrain propice aux tensions professionnelles ayant des répercussions physiques, psychiques, émotionnelles non négligeables chez les professionnels de la santé.

Fabrice Carouille: «On voit aujourd'hui une réelle prise de conscience des établissements de santé qui mettent en place des programmes spécifiques (prévention de la violence, des risques psycho-sociaux, comité de harcèlement...). Mais je crois aussi en la promotion d'une politique managériale adaptée à l'évolution du contexte hospitalier. Et si possible, basée sur des valeurs humanistes. Mon travail de recherche s'est donc axé sur l'élaboration d'un modèle de posture managériale éthique - reconnu théoriquement comme bienveillant et humaniste. J'ai pu confronter ensuite ce modèle dans quatre établissements dans le but de déterminer si leurs politiques managériales s'en approchaient, et faire une des-

cription des effets que l'on peut attendre de ce modèle.»

Modèle d'une posture éthique pour un hôpital

Pour progresser dans son travail de recherche sur la bienveillance managériale, Fabrice Carouille s'est basé sur cette question: comment évoluer vers une éthique appliquée au monde du travail de la santé ?



L'éthique appliquée place l'humain et la bonne gestion des personnels au centre des préoccupations organisationnelles, et se divise en quatre par-



ties distinctes:

- éthique de l'humain,
- éthique du management,
- éthique du leadership,
- éthique organisationnelle.

Des formations personnelles et la collecte de données scientifiques ont permis ensuite à Fabrice Carouille de définir un modèle de posture managériale éthique correspondant à un guide de savoir-être, de savoir-faire individuel et collectif:

De l'humain:

En situation de dilemme, je confronte mon système de pensée:

- Je me conforme à la loi morale: quelle règle dois-je appliquer ?
- Je me conforme à ce qui est bon, ce qui n'est pas préjudiciable: que dois-je faire pour maximiser le bien être ?
- J'applique les 4 vertus cardinales: la sagesse, la justice, le courage et le contrôle de soi: qui devrais-je être ?

Mes décisions éthiques s'inscrivent dans une perspective humaniste:

- Je suis authentique, que ce soit envers moi-même ou au monde qui m'entoure.
- Je fais des choix, je m'engage.
- Je suis pleinement responsable, même de ma lâcheté.

Je me soucie de moi:

- J'ai une relation autonome par rapport à moi-même. Je reconnais mes qualités, mes failles, mes limites.
- Je traite l'autre comme semblable à moi-même, mais aussi, autre que moi-même (notion d'alter-ego).

J'éprouve de la sollicitude envers l'autre. Je me préoccupe de l'autre:

- Je prends en compte ses besoins spécifiques afin de mieux répondre à son bien-être.
- Je suis en capacité de témoigner des émotions comme de la sympathie, de la sensibilité envers lui.
- J'établis mon raisonnement moral par rapport au contexte et pas sur des principes.
- Ma relation à l'autre est construite ensemble.

Du management:

Je développe des caractéristiques personnelles:

- Je sais pourquoi j'agis, avec quel but je le fais.
- Je respecte mes engagements, je dis ce que je fais et fais ce que je dis. Je suis fiable.
- J'accepte la critique, je me remets en question et je crée de la valeur. Je suis constructif.

Je développe des caractéristiques dans la gestion des salariés:

- Je suis attentif à la qualité de ma communication. J'explique mes décisions et je suis ouvert aux échanges.
- Je me soucie du bien-être des salariés et je protège leurs intérêts.
- J'applique le partage et la délégation de pouvoir, ce qui symbolise

l'approbation et le respect accordés aux autres.

Mon management se caractérise par 3 dimensions:

- Un aspect soft: basé sur la confiance, il stimule les salariés et les soutient.
- Un aspect fort: fait respecter la discipline et sanctionne les comportements non éthiques.
- Un aspect protecteur: mes demandes sont réalistes, elles n'exposent pas inutilement les salariés.

Du leadership:

Mon leadership intègre ces trois valeurs humanistes internationales:

- Authenticité, compassion, sagesse.

J'adopte ces courants humanistes:

- Attitude d'écoute, de service, de soutien avec une forte responsabilisation et de valorisation des acteurs.

J'insère l'éthique dans mes pratiques:

- Je me comporte comme un rassembleur et pas comme un chef.
- C'est la stratégie que j'applique et le positionnement de ce que je fais qui me légitimise.
- Je fais preuve d'intelligence émotionnelle. Je perçois, je ressens, je comprends, je contrôle mes émotions.
- Je suis intègre dans mon attitude.
- Je montre de l'empathie vis-à-vis de l'autre.
- Je perçois, j'identifie les valeurs humanistes et je conduis mon équipe dans cette direction.

De l'organisation:

Huit critères dimensionnent l'éthique de mon organisation:

1. Je favorise une dimension d'engagement pratique pour ce qui compte vraiment dans l'organisation (agentivité).
2. Mon organisation rend visible la performance des acteurs (non méprisante).
3. Elle n'est pas sous une paix perma-

«Bientraitance managériale: utopie, idéalisme...ou défi ? Nous ne pouvons pas refuser d'être perfectibles. Nous ne devons pas nous enfermer dans un horizon que nous ne pourrions dépasser.»

Fabrice Caroulle



nente mais entretient aussi la vie organisationnelle par une éthique du conflit.

4. La communication est authentique: l'émetteur peut s'exprimer et le récepteur a la volonté de comprendre.
5. Il n'existe pas de distorsion entre les discours et la réalité du travail.
6. Il n'existe pas de déplacement de la finalité des objectifs de travail. Elle correspond aux missions primaires.
7. L'organisation respecte l'humain et le considère comme une personne singulière et non une chose.
8. Elle apporte un soutien social aux collaborateurs.

J'applique la justice organisationnelle: Distributive, Procédurale, Interactionnelle.

Quels effets peut-on en attendre dans les hôpitaux?

Des entretiens semi-directifs axés sur les 4 dimensions de l'éthique appliquée ont été réalisés auprès de directeurs d'établissements, de directeurs de soins, de cadres de santé et de cadres de services support.

Les résultats quantitatifs ont permis de confirmer l'existence d'une posture

managériale éthique pour deux des quatre établissements sélectionnés. (voir figure).

Les résultats qualitatifs ont mis en exergue des dimensions fortes dans les établissements C et D:

- L'humain est placé au centre des préoccupations de gouvernance de ces institutions par des projets de service spécifiques.
- Les valeurs institutionnelles sont tournées vers la bientraitance selon des programmes de formations adaptés spécifiques.
- Les compétences comportementales et des habilités sociales sont reconnaissables.
- Le sens du travail est promu.
- Des principes éthiques habitent les pratiques.
- La justice organisationnelle est perçue.
- L'atmosphère des établissements est apaisante et la structure est attrayante.

Accroître la posture managériale éthique

Les 4 grands axes développés par Fabrice Caroulle en faveur d'une posture managériale éthique dans les établissements de santé:

- A.** Construire, formaliser, déployer un projet managérial. («Une organisation à besoin de définir ce qu'elle fait, comment elle va le faire, pourquoi elle le fait et ce sur quoi elle va faire reposer ses efforts»).

Les vertus du projet managérial:

- Est un élément stratégique dans l'accompagnement de l'encadrement.
- Aide à la prise de décision, à la conduite du changement.
- Renforce une éthique individuelle.
- Renforce le sentiment d'appartenance à un groupe, à une institution.

Sa conception requière la participation de l'ensemble de la ligne paramédicale et une analyse des situations managériales réelles.

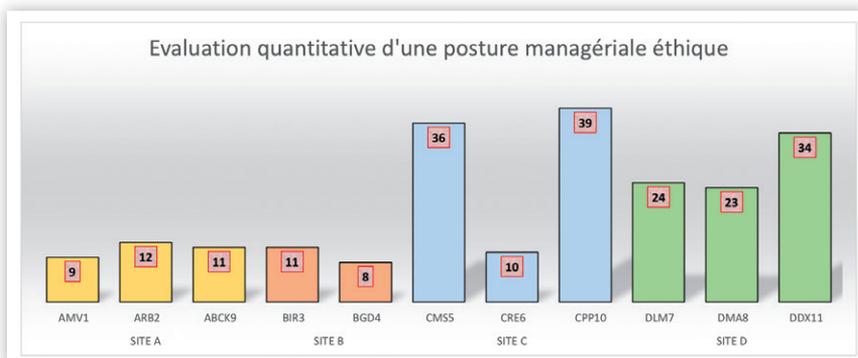
- B.** Développer des compétences.

Pour les cadres en devenir:

- Repérer les candidats ayant des capacités organisationnelles, relationnelles, comportementales..
- Elaborer un parcours initiatique selon un référentiel.
- Mettre en place un tutorat avec la participation d'un manager confirmé afin de solliciter des acquisitions progressives et encadrées d'aptitudes à la fonction.

Des supervisions «cadre» à promouvoir: créer des groupes d'expression et d'échange sur les pratiques managériales. L'objectif est de renforcer leurs propres fonctionnements, leurs actes, leurs responsabilités afin d'être en capacité capable de mieux faire face aux situations managériales complexes et éthiques.

- Poser les bases d'une éthique du quotidien dans les soins, le mana-



gement: promouvoir un dispositif de sensibilisation et de formation sur la bientraitance, similaire aux associations Caritas, Croix Rouge, Arcus, Elisabeth, internats Jacques Brocquart.

- Régénérer la relation de soins et des compétences comportementales par des journées de réflexions professionnelles.

C. Instaurer un climat éthique dans l'établissement.

Elaborer, diffuser et mettre en application une charte.

Celle-ci permet de:

- Clarifier, positionner et communiquer une posture managériale.
- Signer des valeurs, des normes comportementales/managériales.
- Guider les réflexions et les actions d'amélioration.

Ce document de référence intervient dans un processus participatif et doit être déployé auprès de l'ensemble des salariés.

Propager une culture éthique:

Comment ? En diffusant une atmosphère éthique, morale, soucieuse de l'humain. Cela signifie développer une capacité réflexive de terrain: lutter contre la chosification du l'humain, des situations, comportements déviants, relecture éthique des situations, encourager l'intelligence émotionnelle, assertivité, etc... Et si pos-

sible par l'intermédiaire de formateurs multiplicateurs.

Préserver le sens du travail (en relation avec les facteurs spécifiques au travail):

Fabrice Caroullé: «*Nous sommes confrontés à de fortes sollicitations, qu'elles soient réglementaires, financières, sécuritaires... et qui aboutissent souvent à une altération de la finalité du travail, de ce qui attendu dans les tâches attribuées et des objectifs poursuivis dans le cadre du travail. Or, l'existence de tensions entre l'idéal, les valeurs, la déontologie et la réalité du travail amène généralement à une perte de sens du travail. Nous allons donc devoir faire face à un véritable défi organisationnel dans les années à venir pour pouvoir lutter contre le déplacement progressif des missions primaires des services de soins. Une solution est de coordonner l'ensemble des sollicitations, notamment par la culture de la concertation, de la décision collaborative, de la cohérence des actions à mener, et parfois de la sagesse. Un département des soins doit initier cette culture, l'organiser, l'accompagner, la piloter.*»

D. Pratiquer une justice organisationnelle

Elle se divise en trois parties:

- **Une justice distributive:** elle

concerne l'équité entre les rétributions et nos contributions qui peut se traduire par une promotion professionnelle, une augmentation de salaire... Certaines situations vécues stimulent le sentiment de justice ou d'injustice qui peut être réel mais aussi lié à notre propre perception. Cela nous conduit alors à une deuxième notion de justice.

- **Une justice procédurale** qui est en relation directe avec la procédure par laquelle une décision est prise. Dans ce sens, il est important qu'un établissement de santé établisse certains critères afin que les décisions prises soient fondées sur des règles impartiales, respectueuses de l'éthique, fondées sur des informations exactes.

- **Une justice interactionnelle** qui correspond à la façon dont la décision va être communiquée.

La forme du message restitué (bienveillante, respectueuse...) est importante. Le contenu des informations l'est également, il doit être expliqué et détaillé.

De nombreuses études montrent que la justice organisationnelle renforce une posture managériale éthique mais également le bien-être au travail, la motivation, la performance, la fidélisation ainsi que la prévention des risques psycho-sociaux. ■

LIPERCOSYL[®]
ATORVASTATINE + PERINDOPRIL



Un homme passionné et passionnant

Paul Rauchs est un «sacré bonhomme». Nous avons eu le grand plaisir de le rencontrer et d'échanger sur tout et rien, de laisser nos esprits vagabonder sur des sujets divers et variés.

*Sandrine Stauner-Facques
Photographe: Dominique Gaul*

Notre entretien a eu lieu dans son cabinet de Luxembourg. Lieu agréable où nous ne sommes pas parvenus à mettre le psychiatre qu'il est sur son divan mais, nous avons tout fait pour le faire se livrer un peu dans la joie et la bonne humeur.

Petite biographie

Paul est un enfant du Sud du pays, il est né à Esch-sur-Alzette et y a grandi en tant qu'aîné de 2 frères et une soeur. Son père était ingénieur à l'Arbed et sa maman, femme au foyer. Paul a fait sa 1^{ère} année de médecine à Luxembourg puis a poursuivi ses

études de médecine générale à Strasbourg. Il a effectué sa spécialisation en psychiatrie à Paris.

C'est à Strasbourg que Paul a rencontré son premier maître en psychiatrie, le Professeur Lucien Israël, d'origine luxembourgeoise, grand personnage dans le monde de la psychanalyse. Il garde une grande admiration et amitié pour son premier patron, le neuro-psychiatre Jean-Pierre Huber de Rouffach dans le Bas-Rhin et une énorme reconnaissance au professeur Georges Lanteri-Laura, ancien médecin-chef à l'hôpital de Charenton près de Paris et agrégé de philosophie.

Son métier

Cet homme est un passionné qui, s'il pouvait revenir en arrière, referait le même choix de métier. Il aime l'art mais ne se sent pas artiste pour autant, bien que la médecine soit un art. Il se rattrape grâce à l'écriture pour laquelle, disons-le sans crainte, il a un réel don. La psychiatrie l'aide à gérer autrement l'art et la politique dans son écriture, cela lui permet d'avoir une ouverture d'esprit différente, une façon bien à lui d'analyser les choses, de les voir, de les décrypter.

Le Docteur Rauchs explique que: «Pour être un bon psychanalyste il faut savoir se protéger, avoir fait soi-même une psychanalyse, savoir s'interpréter soi-même d'abord afin de ne pas confondre les soucis du patient avec ses propres soucis. Il faut à tout prix éviter de s'identifier. C'est pourquoi la médecine est une bonne école quand on fait psychiatrie après

«Avant il y avait le bien, le mal... à présent, nous ne vivons plus dans une société d'interdits et de prescriptions: nous vivons dans une société de liberté (presque) totale.»



car elle permet de mettre et de garder des distances Certains patients me touchent autrement que d'autres mais je fais de mon mieux pour m'en tenir à la neutralité bienveillante. On dit souvent que les psychiatres ont pris le relai des prêtres ! C'est faux, je ne suis pas dans le jugement.»

Les étapes importantes de sa vie

Paul Rauchs considère dans l'ordre des choses que c'est sa naissance, puis la naissance de ses enfants qui ont à

présent 28 et 30 ans. Charlie, le cadet est architecte à Vienne et Elsa, l'aînée est comédienne à Luxembourg.

Une vraie personnalité

Paul Rauchs a bien les pieds sur terre, il fait preuve de beaucoup d'humour (noir parfois). Il aime la vie qu'il aborde avec recul et philosophie. Il se plaît à bousculer les valeurs et les idées reçues. C'est un homme carré et rigoureux mais également jovial et loquace. Il dit avoir mauvais caractère; sa compagne lui dit «qu'il est adorablement chiant.» Il dit être misanthrope mais nous ne le croyons pas une seule seconde ! Paul adore lire, voyager, aller au théâtre et par dessus tout aime écrire.

Il aime la gastronomie et le bon vin (plus particulièrement le Bourgogne) et s'y connaît un peu car a beaucoup lu et appris à ce sujet: «Je trouve le Bourgogne plus élégant qu'un austère Bordeaux.» Paul a également été critique gastronomique et a cosigné avec quelques complices «Les mousquetaires de la fourchette» il y a quelques années dans les colonnes du *D'Lëtzebuurger Land*. Il est fan du restaurant *Circolo Curiel* à Luxembourg Hollerich. Lui-même aime cuisiner, une cuisine très simple. Paul Rauchs aime écrire et possède sa

rubrique «*Maux dits d'Yvan*» (notez le jeu de mot lié à sa profession !) au *D'Lëtzebuurger Land*. Il y jette un regard psychiatrique ou psychanalytique sur des domaines très diversifiés tels que le Luxembourg, la politique, la culture...

Ses craintes

Selon lui: «*Comme on manque aujourd'hui de certitudes, qu'il n'y a plus de limites entre les frontières, plus de différences entre la droite et la gauche, l'homme et la femme, entre l'homme et la machine (cf. l'intelligence artificielle), entre la vie et la mort, entre l'animal et l'être humain avec p.ex. l'antispécisme. Nous vivons maintenant dans une société sans frontières, où chacun doit inventer sa propre identité et cela fait peur. De plus en plus de gens se tournent donc vers des caricatures de frontières et tombent alors dans les extrêmes au niveau politique notamment avec la montée des populismes et de l'extrême-droite. Cette absence de modèles identificatoires engendre de l'angoisse. Nous constatons énormément de crises de paniques, des phobies, des angoisses beaucoup plus que de véritables dépressions. Il y a une évolution de l'image de la maladie à cause de l'évolution de la société. Avant il y avait le bien, le mal... à présent, nous ne vivons plus dans une société d'interdits et de prescriptions: nous vivons dans une société de liberté (presque) totale. C'est une bonne chose mais le prix à payer c'est l'angoisse car nous ne savons jamais si nous sommes dans le vrai ou dans le faux, nous devons nous-même nous donner le sens de la vie et cela est anxiogène. Les patients viennent me voir avec des angoisses, des palpitations cardiaques, des symptômes somatoformes: c'est notre pain quotidien depuis une vingtaine d'années.»* Mais si le visage des plaintes a changé, la psychiatrie, elle a très peu évolué ces trente dernières années. Nous utilisons toujours les mêmes classes de médicaments qu'il y a un demi-siècle.



L'écriture dans sa vie

Le 2^{ème} tome de «*Maux dits d'Yvan. Encore !*» date de 2016. C'est un recueil de chroniques. Comme il le dit: «*Ce livre mélange le subtil et le futile, l'utile et l'accessoire, le tragique et le comique, l'intime et l'extime.*»

Il y expose les aventures et les dérapages de politiciens de tous bords et de divers pays: Sarkozy, Hollande, Obama, Marini, DSK, Le Pen, Juncker, Lux, Bettel, Mady Delvaux... Il évoque *Charlie Hebdo*, l'islamisme, parle du Pape, des frères Schleck, du MUDAM, de la philharmonie, de jazz, de Michael Jackson...

Et au fil de ses écrits, il trahit ses nombreuses sources littéraires en citant Freud, Mauriac, Voltaire, Nietzsche, Desproges, Céline, Claudel, Apollinaire...

Il manie la plume avec éloquence, sans langue de bois et avec dextérité: ses mots sont particulièrement bien choisis, drôles et parfois acérés. Une façon de penser qui donne vraiment à réfléchir, à sourire, à rire aux éclats parfois.

Ses autres ouvrages

- Louis II de Bavière et ses Psychiatres: Les garde-fous du roi 1998, aux éditions L'Harmattan.
- Maux dits d'Yvan en 2008, aux Editions D'Letzeburger Land.
- Du bon usage de la nostalgie 2013, aux éditions L'Harmattan.
- Maux dits d'Yvan. Encore! 2008, aux Editions D'Letzeburger Land. ■

Les effets secondaires ont certes diminué, mais cela a aussi banalisé leur prescription. De plus en plus de psychiatres se méfient de la psychanalyse et des sciences humaines qui ne sont pas «zeitgemäss» et se tournent alors vers un discours pseudo-scientifique qui quantifie sur des échelles l'anxiété et la dépression à la manière d'un Parker qui note et classe les vins. Comme leurs patients, ces praticiens succombent aux sirènes d'une caricature de leurs certitudes perdues.

Sa vision de l'art

Le reproche lui est souvent fait d'aimer des oeuvres qui ne sont pas très belles. Mais «*Qu'est-ce que le beau?*» Nous retombons dans des notions complètement philosophiques et abstraites car la beauté dans l'Art est une notion subjective. Selon lui: «*L'Art n'est pas de la décoration, il doit faire réfléchir et en même temps donner du plaisir.*»

Ce qui interpelle dans son bureau, c'est que nous voyons qu'il aime des arts littéralement différents, diamétralement opposés et éclectiques. Nous voyons par exemple face à son bureau deux tableaux qui sont en rapport direct avec la psychanalyse (qui vient de la tradition juive où l'on débat des textes). On y voit des rabbins en plein débat.

Nous admirons aussi un tableau très particulier d'Hugo Claus, grand écrivain belge qui était également peintre;

un tableau d'un peintre et ami luxembourgeois Jean-Marie Biwer. .

Sa vision de la mort

Paul Rauchs fait partie de la Commission nationale de contrôle et d'évaluation de l'euthanasie et trouve que le pays manque encore d'informations à ce sujet. La loi a pourtant été clarifiée. Le Conseil de gouvernement a éclairci le statut du décès en adoptant un projet de loi modifiant le texte initial en assimilant l'euthanasie ou l'assistance au suicide à une mort naturelle. «*Beaucoup de médecins ne pratiquent pas l'euthanasie et c'est leur droit le plus strict, beaucoup de personnes ont encore des réticences.*»

Le Docteur Rauchs a cité pour exemple en la matière Hugo Claus, auteur flamand, plusieurs fois favori pour le Prix Nobel de littérature qui souffrait de démence sénile et qui a fait le choix de mourir à 78 ans, le 19.03.2008, par euthanasie.

S'en est suivie une intéressante discussion sur le sujet où nous étions d'accord de dire que la démarche est triste mais belle car la personne qui décide de mettre fin à sa vie a le choix et il est magnifique de pouvoir faire ce choix quand la vie est devenue un supplice. L'être humain qui a une maladie incurable a au Luxembourg la possibilité de terminer sa vie dans l'autodétermination grâce à cela.



INUVAIR® NEXThaler®
Beclometasone+Formoterol

La seule association fixe ICS/LABA en formulation extrafine^{1,2}

100/6 µg

Traitement continu
1x2 ou 2x2 inh. par jour¹

 **INUVAIR® MART**

Maximum 8 inh. par jour



200/6 µg

Traitement continu
2x2 inh. par jour²



RÉFÉRENCES:

- 1) RCP Inuvair® NEXThaler® 100/6
- 2) RCP Inuvair® NEXThaler® 200/6

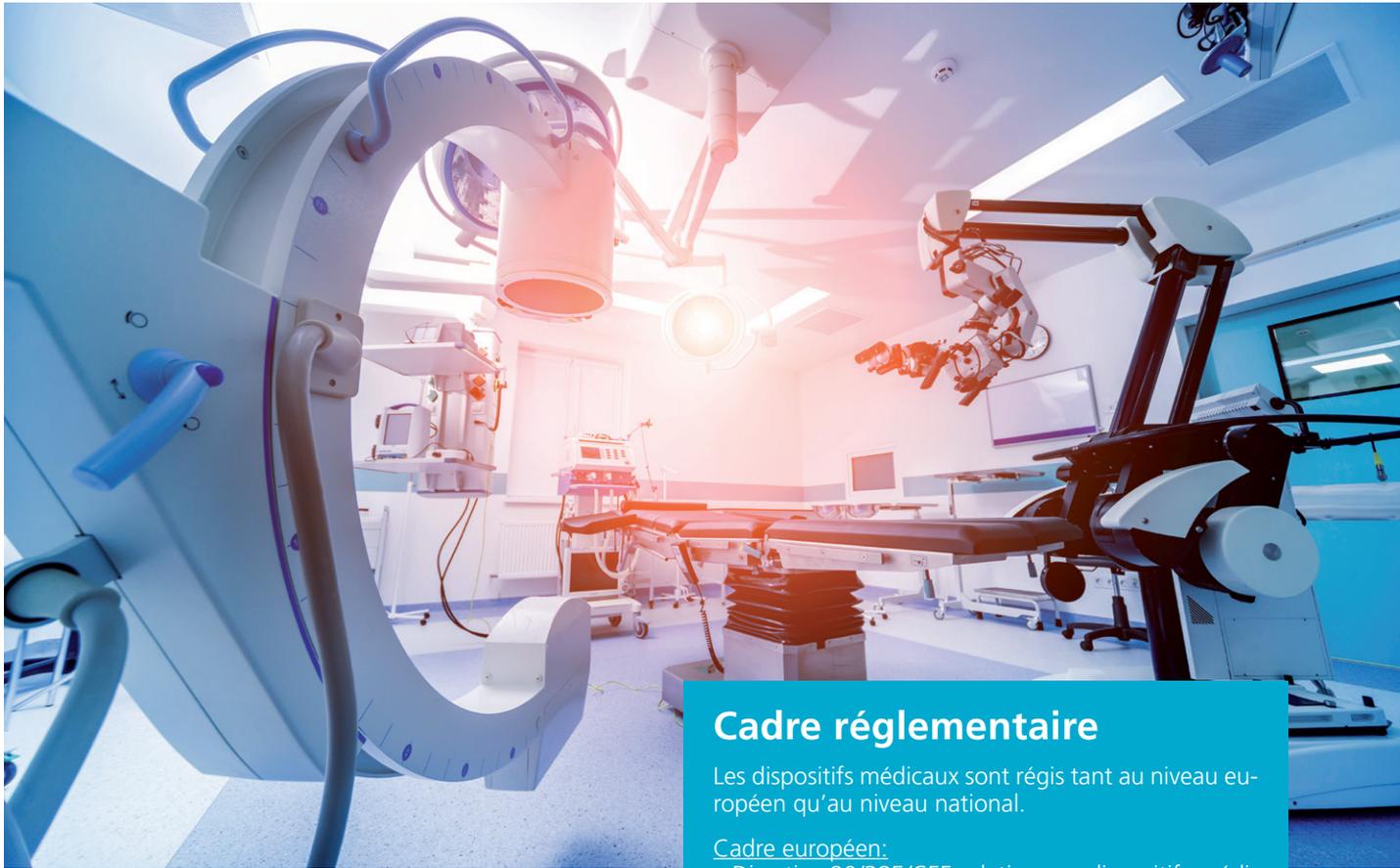
DÉSIGNATION DU MÉDICAMENT : Inuvair Nexthaler 100 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation. Inuvair Nexthaler 200 microgrammes/6 microgrammes par inhalation, poudre pour inhalation.

COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE : Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes : Chaque dose mesurée de 10 mg contient : 100 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 81,9 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et 5 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. **Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes :** Chaque dose mesurée de 10 mg de poudre pour inhalation contient : 200 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et 6 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. C'est équivalent à une dose délivrée (à partir de l'embout buccal) de 158,8 microgrammes de dipropionate de bécétométasone anhydre et de 4,9 microgrammes de fumarate de formotérol dihydraté. Excipient à effet notoire : Chaque dose mesurée contient 9,9 mg Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes) ou 9,8 mg (Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes) de lactose monohydraté. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1 du RCP.

FORME PHARMACEUTIQUE : Poudre pour inhalation. L'inhalateur multidoses contient une poudre blanche à blanc cassé.

INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES : **ASTHME :** Inuvair Nexthaler est indiqué en traitement continu de l'asthme persistant dans les situations où l'administration par voie inhalée d'un médicament associant un corticoïde et un bronchodilatateur bêta-2 agoniste de longue durée d'action est justifiée : chez les patients insuffisamment contrôlés par une corticothérapie inhalée et la prise d'un bronchodilatateur bêta-2 agoniste d'action rapide par voie inhalée « à la demande », ou chez les patients contrôlés par l'administration d'une corticothérapie inhalée associée à un traitement continu par bêta-2 agoniste de longue durée d'action par voie inhalée. Inuvair Nexthaler est indiqué chez l'adulte. Note (juste pour Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes) : il n'existe pas de données cliniques pertinentes sur l'utilisation de Inuvair Nexthaler pour le traitement de la crise d'asthme aiguë. **BPCO** (juste pour Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes) : Traitement symptomatique des patients présentant une BPCO sévère (VEMS < 50% de la valeur prédite) et des antécédents d'exacerbations répétées, et qui présentent des symptômes significatifs malgré un traitement régulier par bronchodilatateur à action prolongée. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION :** **Posologie :** **ASTHME :** Inuvair Nexthaler ne doit pas être utilisé en première intention pour l'inhalation d'un traitement de l'asthme. La posologie de Inuvair Nexthaler est individuelle et doit être ajustée en fonction de la sévérité de la maladie que ce soit à l'initiation ou pendant les phases d'adaptation du traitement. Si un patient nécessite une association de doses autres que celles disponibles dans l'inhalateur, la dose appropriée de bêta2-agoniste et/ou de corticoïde à administrer au moyen d'inhalateurs séparés doit être prescrite. Compte tenu de sa distribution en particules extrajurées, un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Inuvair Nexthaler poudre pour inhalation est initié en remplacement d'une spécialité délivrant des particules non extrajurées. Pour le remplacement d'un traitement, il faut considérer que la dose quotidienne totale recommandée de dipropionate de bécétométasone pour Inuvair Nexthaler est plus faible que pour les spécialités contenant du dipropionate de bécétométasone et délivrant des particules non extrajurées, et doit être adaptée aux besoins de chaque patient. Cependant, un ajustement posologique n'est pas nécessaire chez les patients remplaçant Inuvair, solution pour inhalation en flacon pressurisé par Inuvair Nexthaler, poudre pour inhalation. **Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes :** il existe deux stratégies de traitement : **A. Traitement d'entretien :** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier avec, séparément, un bronchodilatateur à action rapide comme médicament de crise. **B. Traitement d'entretien et des symptômes :** Inuvair Nexthaler est utilisé pour le traitement d'entretien régulier et quand nécessaire en cas de symptômes. **A. Traitement d'entretien :** Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition leur bronchodilatateur séparé à action rapide, en tant que médicament de crise. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Une à deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour. **B. Traitement d'entretien et des symptômes :** Les patients prennent une dose d'entretien quotidienne d'Inuvair Nexthaler et utilisent aussi Inuvair Nexthaler, en cas de besoin, en réponse à la survenue de symptômes de l'asthme. Il faut conseiller aux patients de toujours avoir à disposition Inuvair en tant que médicament de crise. On doit particulièrement envisager un traitement d'entretien et des symptômes par Inuvair Nexthaler chez les patients avec un contrôle de l'asthme insuffisant et qui nécessitent fréquemment un médicament de crise ou 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 d'Inuvair Nexthaler pour le traitement des symptômes. **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** La dose d'entretien recommandée est une inhalation deux fois par jour (une inhalation le matin et une inhalation le soir). 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. La dose journalière maximale est de 8 inhalations. Il est fortement conseillé aux patients, qui nécessitent une utilisation fréquente des inhalations supplémentaires quotidiennes, de consulter un médecin. Ces patients doivent être resoumis à un examen médical et leur traitement d'entretien doit être reconsidéré. **Posologies recommandées chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans :** La sécurité d'emploi et l'efficacité de Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible chez les enfants âgés de 11 ans et moins. Les données actuellement disponibles chez les adolescents âgés de 12 à 17 ans sont récapitulées dans les rubriques 4.8 et 5.1 du RCP, mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être effectuée. **Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes :** **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Deux inhalations deux fois par jour. La dose journalière maximale est de 4 inhalations par jour. **Population pédiatrique :** Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. **BPCO** (juste pour Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes) : **Posologies recommandées chez l'adulte âgé de 18 ans et plus :** Deux inhalations deux fois par jour. Le médecin vérifiera régulièrement que le dosage prescrit d'Inuvair Nexthaler est adapté pour un traitement optimal du patient et qu'il n'est modifié que sur avis médical. Il convient de toujours rechercher la posologie minimale permettant de maintenir le contrôle des symptômes. Lorsque celui-ci est obtenu avec la posologie minimale recommandée, l'administration d'un corticoïde inhalé seul pourra être envisagée comme étape suivante dans la recherche du traitement minimal efficace. Un plus faible dosage en dipropionate de bécétométasone dans le même dispositif Nexthaler est disponible pour la recherche du traitement minimal efficace (Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes). Les patients devront être informés de la nécessité de prendre Inuvair Nexthaler tous les jours, même s'ils sont asymptomatiques. **Groupes particuliers de patients :** Il n'y a pas lieu d'ajuster la posologie chez les sujets âgés. Il n'existe pas de donnée concernant l'emploi de Inuvair Nexthaler en cas d'insuffisance hépatique ou rénale (voir rubrique 5.2 du RCP). **Mode d'administration :** Inuvair Nexthaler s'administre par voie inhalée. Le dispositif Nexthaler est un inhalateur déclenché par l'inspiration. Les patients présentant un asthme modéré à sévère ou une BPCO gardent un débit inspiratoire suffisant pour déclencher la libération de la dose de poudre au travers du dispositif Nexthaler (voir la rubrique 5.1 du RCP). Dans l'intervalle des valeurs limites des débits inspiratoires de ces patients, la dose de poudre délivrée au travers de l'inhalateur Nexthaler reste constante. L'utilisation correcte de l'inhalateur est essentielle pour l'efficacité du traitement. Il convient d'informer le patient de la nécessité de lire attentivement la notice et de se conformer aux recommandations et modalités d'emploi qui y figurent. Ces instructions figurent également ci-dessous. Le nombre de doses s'affichant dans la fenêtre du boîtier ne diminuera à la fermeture du couvercle que si le patient a effectué une inhalation au travers de l'inhalateur. Le couvercle de l'inhalateur ne doit être ouvert que lorsque cela est nécessaire pour une inhalation. Si le couvercle est ouvert puis refermé sans que le patient ait inhalé la dose, celle-ci est renvoyée dans le réservoir de poudre à l'intérieur de l'inhalateur ; la dose suivante pourra être inhalée en toute sécurité. Les patients doivent se rincer la bouche, se gargariser à l'eau ou encore se brosser les dents après l'inhalation (voir rubrique 4.4 du RCP). **MODE D'EMPLOI DE L'INHALATEUR NEXTHALER :** A. Contenu du conditionnement : Pour les informations sur le contenu du conditionnement, voir rubrique 6.5 du RCP. Si le contenu du conditionnement ne correspond pas à la liste reprise sous la rubrique 6.5 du RCP, ramenez votre inhalateur à la personne vous l'ayant délivré afin d'en obtenir un nouveau. B. Mises en garde générales et précautions d'emploi : Ne pas retirer l'inhalateur du sachet si vous n'avez pas l'intention de l'utiliser immédiatement. N'utilisez votre inhalateur que conformément aux indications. Gardez le couvercle fermé jusqu'à ce que vous utilisiez votre inhalateur pour administrer une dose. Lorsque vous n'utilisez pas votre inhalateur, conservez-le dans un endroit propre et à l'abri de l'humidité. N'essayez pas de démonter votre inhalateur Nexthaler pour une raison quelconque. C. Principales caractéristiques de votre inhalateur Nexthaler : Administrer une dose avec votre inhalateur Nexthaler ne nécessite que trois étapes simples : Ouvrir, Inhaler, Fermer. D. Avant d'utiliser un nouvel inhalateur Nexthaler : 1. Ouvrez le sachet et sortez votre inhalateur. N'utilisez pas votre inhalateur si le sachet n'est pas scellé ou est endommagé – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. Utilisez l'étiquette sur la boîte pour écrire la date d'ouverture du sachet. 2. Inspectez votre inhalateur. Si votre inhalateur est cassé ou apparaît endommagé, retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. 3. Vérifiez la fenêtre du compteur de doses. Si votre inhalateur est neuf, le nombre "120" s'affichera dans la fenêtre du compteur de doses. N'utilisez pas un nouvel inhalateur si le nombre affiché est inférieur à "120" – retournez-le à la personne qui vous l'a délivré afin d'en obtenir un nouveau. E. Comment utiliser votre inhalateur Nexthaler : Si vous n'êtes pas sûr de recevoir votre dose correctement, contactez votre pharmacien ou votre médecin. Si vous n'êtes pas sûr que le compteur de doses a décompté une dose après une inhalation, attendez la prochaine prise programmée et prenez la normalement. Ne prenez pas une dose supplémentaire. E.1. Ouvrir : 1. Maintenez votre inhalateur fermement en position verticale. 2. Vérifier le nombre de doses restantes : tout chiffre compris entre "1" et "120" montre que l'inhalateur contient des doses restantes. Si la fenêtre du compteur de doses affiche "0", il ne reste aucune dose – jetez votre inhalateur et obtenez-en un nouveau. 3. Ouvrir entièrement le couvercle. 4. Avant d'inhaler le médicament, expirez autant que vous le pouvez sans être gêné. N'expirez pas dans votre inhalateur. E.2. Inhaler : Restez, si possible, debout ou assis en position verticale lors de l'inhalation. 1. Amenez votre inhalateur à votre bouche et placez vos lèvres autour de l'embout buccal. Ne recouvrez pas l'orifice d'aération en tenant votre inhalateur. N'inhaliez pas le produit à travers l'orifice d'aération. 2. Inspirez profondément par la bouche. Vous pourrez sentir un goût lorsque vous prenez votre dose. Vous devez entendre ou ressentir un dé clic lorsque vous prenez votre dose. N'inhaliez pas par le nez. Ne retirez pas votre inhalateur de vos lèvres au cours de l'inhalation. 3. Retirez votre inhalateur de votre bouche. 4. Retenez votre respiration pendant 5 à 10 secondes ou aussi longtemps que vous le pouvez sans être gêné. 5. Expirez lentement. N'expirez pas dans votre inhalateur. E.3. Fermer : 1. Remplacez votre inhalateur en position verticale et fermez entièrement le couvercle. 2. Vérifiez que le compteur de doses a reculé d'une unité. 3. Si vous devez prendre une autre dose, répétez les étapes E.1 à E.3. F. Nettoyage : Normalement, il n'est pas nécessaire de nettoyer votre inhalateur. Le cas échéant, vous pouvez nettoyer votre inhalateur après utilisation avec un lingon ou un tissu sec. Ne nettoyez pas votre inhalateur avec de l'eau ou d'autres liquides. Laissez-le sec. G. Conservation et élimination : Pour les informations sur les conditions de conservation et les instructions d'élimination, voir rubrique 6.4 et 6.6 du RCP.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 du RCP. **EFFETS INDÉSIRABLES :** La survenue de tremblements des extrémités constitue l'effet indésirable le plus fréquent. Au cours d'une étude clinique de 12 semaines sur Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes, des tremblements ont été observés uniquement avec la posologie la plus élevée (400/24 microgrammes/jour) ; ils sont apparus plus fréquemment au début du traitement et ont été d'intensité légère. Aucun patient n'a été exclu de cet essai en raison de tremblements. Expérience acquise au cours des études cliniques conduites chez des patients asthmatiques : La sécurité d'emploi d'Inuvair Nexthaler a été évaluée au cours d'études cliniques contrôlées contre placebo, au cours desquelles un total de 719 patients âgés d'au moins 12 ans, atteints d'un asthme de sévérité variable, ont été exposés au médicament. Les incidences des effets indésirables indiquées dans le tableau ci-dessous font référence aux patients asthmatiques âgés d'au moins 12 ans, et sont basées sur les résultats de deux études cliniques pivots conduites avec Inuvair Nexthaler administré aux posologies préconisées dans ce RCP pendant une période de 8 à 12 semaines. Aucun trouble psychiatrique n'a été rapporté au cours des études cliniques conduites avec Inuvair Nexthaler, mais cet effet figure dans le tableau ci-dessous par effet de classe potentiel des corticoïdes inhalés. Les effets indésirables rapportés avec l'association fixe de dipropionate de bécétométasone et de formotérol (Inuvair Nexthaler) sont indiqués ci-après par classe de systèmes d'organes. La définition des fréquences est la suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 et < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1.000 et < 1/100), rare (≥ 1/10.000 et < 1/1.000), très rare (< 1/10.000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Infections et infestations :** Rhinopharyngite (Peu fréquent) ; Candidose orale (Peu fréquent), Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) (Fréquent) - *Troubles du métabolisme et de la nutrition :* Hypertiglycémie (Peu fréquent) - *Affections psychiatriques :* Hyperactivité psychomotrice, troubles du sommeil, anxiété, dépression, agressivité, troubles du comportement (principalement chez l'enfant) (Fréquence inconnue) - *Affections oculaires :* Vision floue (voir rubrique 4.4 du RCP) (Inconnu) - *Affections du système nerveux :* Tremblement (Fréquent) ; Céphalée (Peu fréquent) - *Affections cardiaques :* Tachycardie (Peu fréquent) ; Bradycardie sinusale (Peu fréquent) ; Angine de poitrine (Peu fréquent) ; Ischémie myocardique (Peu fréquent) - *Affections respiratoires thoraciques et médiastinales :* Irritation de la gorge, crise d'asthme (Peu fréquent) ; Dyspnée (Peu fréquent) ; Douleur oropharyngée (Peu fréquent) ; Dysphonie (Peu fréquent) ; Toux (Peu fréquent) - *Affections gastro-intestinales :* Nausée (Peu fréquent) - *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* Fatigue (Peu fréquent) ; Irritabilité (Peu fréquent) - *Investigations :* Allongement de l'espace QT à l'électrocardiogramme (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol libre urinaire (Peu fréquent) ; Diminution du cortisol sanguin (Peu fréquent) ; Augmentation de la kaliémie (Peu fréquent) ; Augmentation de la glycémie (Peu fréquent) ; Mauvaise progression des ondes à l'électrocardiogramme (Peu fréquent). **Les effets spécifiques du formotérol sont les suivants :** tremblements, céphalées, tachycardie, bradycardie sinusale, angine de poitrine, ischémie myocardique et allongement de l'intervalle QT. **Les effets indésirables spécifiques du dipropionate de bécétométasone sont les suivants :** rhinopharyngite, candidose orale, dysphonie, irritation de la gorge, irritabilité, diminution du cortisol libre urinaire, diminution du cortisol sanguin, augmentation de la glycémie. Les effets indésirables non rapportés au cours des essais cliniques conduits avec Inuvair Nexthaler, mais communément observés lors de l'administration par inhalation du dipropionate de bécétométasone sont les infections buccales fongiques et la pneumonie (chez les patients atteints de BPCO) ; Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes n'est pas indiqué pour les patients atteints de BPCO. Des troubles du goût ont occasionnellement été rapportés lors des traitements par corticoïdes inhalés. Voir la rubrique 4.4 du RCP pour des mesures visant à minimiser le risque de survenue de mycoses buccales, de candidose orale et de dysphonie. Les corticoïdes par voie inhalée (par exemple le dipropionate de bécétométasone) peuvent avoir des effets systémiques, notamment en cas d'utilisation prolongée de doses fortes : syndrome de Cushing, symptômes cushingoides, freination surrénalienne, diminution de la densité minérale osseuse, retard de croissance chez l'enfant et l'adolescent, cataracte et glaucome peuvent être observés (voir aussi rubrique 4.4 du RCP). Les effets indésirables non rapportés lors des essais cliniques conduits avec Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes, mais communément observés au cours de l'administration de β2-agonistes tel que le formotérol sont les suivants : palpitations, fibrillation auriculaire, extrasystoles ventriculaires, tachyarrhythmie, hypokaliémie potentiellement grave et augmentation ou diminution de la pression artérielle. Des cas d'insomnie, de sensations vertigineuses, d'agitation et d'anxiété ont occasionnellement été rapportés au cours du traitement par le formotérol inhalé. Le formotérol peut également induire des crampes musculaires et des myalgies. Des réactions d'hypersensibilité telles que rash, urticaire, prurit, érythème et œdème des yeux, du visage, des lèvres et de la gorge (angioœdème) ont été rapportées. Comme avec les autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut survenir, avec une aggravation immédiate du sifflement, de la toux et difficulté après l'administration de la dose (voir également rubrique 4.4 du RCP). Population pédiatrique : Aucune information n'est disponible sur la sécurité d'emploi de Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes chez les enfants âgés de 11 ans et moins, et seules des informations limitées ont été recueillies chez les adolescents de 12 à 17 ans. Au cours d'une étude clinique randomisée de 12 semaines menées chez des adultes et des adolescents, 162 adolescents âgés de 12 à 17 ans atteints d'un asthme modéré à sévère ont reçu Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes ou la formulation en solution pour inhalation pressurisée correspondante, à la dose d'une ou deux inhalations deux fois par jour ; la fréquence, le type et la sévérité des effets indésirables n'ont pas été différents chez l'adolescent par rapport à l'adulte. Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes ne doit pas être utilisé chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans. **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 : adversereactions@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.msp.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html>. **MODE DE DELIVRANCE :** Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Chiesi SA/IV, Telecomiana 9, 1831 Diegem, Belgique. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes : BE432013. Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes : BE43040. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes : Date de première autorisation : 13/12/2012. Date de dernière renouvellement : 02/05/2017. Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes : 20/11/2015. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** Inuvair Nexthaler 100/6 microgrammes : 09/2018. Inuvair Nexthaler 200/6 microgrammes : 11/2018.



Dispositifs médicaux (medical devices): de quoi parlons-nous?

Parmi les responsabilités de la DPM (Division de la Pharmacie et des Médicaments), figurent aussi les dispositifs médicaux - couramment appelés medical devices ou MEDDEV. Une appellation qui recouvre bien plus que ce que l'on croit généralement.

Cadre réglementaire

Les dispositifs médicaux sont régis tant au niveau européen qu'au niveau national.

Cadre européen:

- Directive 90/385/CEE relative aux dispositifs médicaux implantables actifs
- Directive 93/42/CEE relative aux dispositifs médicaux
- Règlement 2017/745 relative aux dispositifs médicaux

Cadre national:

- Loi du 16/01/1990 relative aux "dispositifs médicaux" (telle que modifiée)
- Règlement grand-ducal du 05/02/1993 relatif aux dispositifs médicaux implantables actifs (tel que modifié)
- Règlement grand-ducal du 11/08/1996 relatif aux dispositifs médicaux (tel que modifié)

Par ailleurs, la Commission européenne a publié une série de guides MEDDEV pour uniformiser la mise en œuvre des dispositions prévues par les directives européennes par chacun des états membres.

Les guides MEDDEV donnent des lignes directrices pour l'application des directives européennes.

Ces lignes directrices n'ont pas de valeur réglementaire ni de caractère obligatoire mais suggèrent une interprétation des directives, issue de la réflexion de groupes de travail constitués d'experts de différents états membres.

Définition

On appelle **dispositif médical** tout instrument, appareil, équipement, logiciel, matière ou autre article, utilisé seul ou en association, ainsi que tout accessoire, y compris le logiciel destiné par le fabricant à être utilisé spécifiquement à des fins diagnostique et/ou thérapeutique, et nécessaire au bon fonctionnement de celui-ci, destiné par le fabricant à être utilisé chez l'homme à des fins:

- de diagnostic, de prévention, de contrôle, de traitement ou d'atténuation d'une maladie,
- de diagnostic, de contrôle, de traitement, d'atténuation ou de compensation d'une blessure ou d'un handicap,
- d'étude, de remplacement ou de modification de l'anatomie ou d'un processus physiologique,
- de maîtrise de la conception, et dont l'action principale voulue dans ou sur le corps humain n'est pas obtenue par des moyens pharmacologiques ou immunologiques ni par métabolisme, mais dont la fonction peut être assistée par de tels moyens.

(Règlement grand-ducal du 11/08/1996 relatif aux dispositifs médicaux)

A savoir:

On pense immédiatement à un pacemaker ou à une prothèse valvulaire, mais les dispositifs médicaux comprennent également: fil de suture, application de suivi de la fréquence cardiaque, lentilles de contact, solution de désinfection de lentilles de contact, sparadrap ou encore poches à sang.

Trois grandes catégories

On distingue:

- des dispositifs médicaux,
- des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro et
- des dispositifs médicaux implantables actifs.

Les trois sont du ressort de la DPM à Luxembourg.

Les dispositifs médicaux comprennent également: fil de suture, application de suivi de la fréquence cardiaque, lentilles de contact...

Différences par rapport à un médicament

Au vu de ce qui précède, on peut dégager quatre grandes différences entre les dispositifs médicaux et les médicaments:

1. Les dispositifs médicaux ont une action davantage mécanique que chimique (au sens de pharmacologique ou métabolique).
2. L'efficacité d'un dispositif médical est davantage dépendante de sa mise en oeuvre (alors que l'efficacité d'un médicament est moins influencée par des variables extérieures au patient individuel).
3. Les modèles de recherche et de développement sont différents. Ainsi, là où le médicament fait l'objet d'études cliniques randomisées, il est difficile de trouver un comparateur à un pacemaker, par exemple.
4. Le délai d'arrivée sur le marché est beaucoup plus court (typiquement de l'ordre de deux ans, alors qu'il est supérieur à une décennie pour un médicament).

Enregistrement et suivi des dispositifs médicaux

Le fait pour un produit d'être classé comme un dispositif médical dépend non seulement des caractéristiques du produit, mais aussi de la stratégie commerciale du fabricant, et ce indépendamment des technologies concernées. La «classification» fait l'objet d'évaluations par des groupes d'experts, voire des commissions dédiées aux produits dits «borderline».

Par analogie avec la pharmacovigilance dont font l'objet les médica-

ments, on parle de «matériorigilance» pour les dispositifs médicaux.

Les différentes classes de dispositifs médicaux

Des produits les plus courants (pour lesquels les risques sont faibles) aux plus complexes (associés à des risques élevés), on distingue différentes classes:

- **Classe I** (par exemple: dispositifs non invasifs ne touchant pas le patient, ou uniquement la peau saine, dispositifs invasifs dans un orifice corporel en usage transitoire).
- **Classe IIa** (par exemple: dispositifs non invasifs en contact avec la peau lésée, visant à modifier le micro-environnement de la plaie).
- **Classe IIb** (par exemple: dispositifs non invasifs en contact avec la peau lésée, destiné à des plaies ouvertes et à une cicatrisation par seconde intention, poches à sang, désinfectants pour lentilles de contact).
- **Classe III** (par exemple: dispositifs invasifs chirurgicalement en usage à court terme, en contact direct avec le système nerveux central, ou principalement absorbés, dispositifs invasifs chirurgicalement, en usage long terme et implantables, en contact avec le coeur ou le système circulatoire ou nerveux).
- Dispositif sur mesure.
- Dispositif pour investigation clinique.

Une fois établi que l'on a affaire à un dispositif médical, le règlement grand-ducal du 11/08/1996 définit une série de critères afin de classer les dispositifs médicaux, en fonction de leur caractère invasif ou non invasif, et en fonction du fait qu'il s'agit ou non d'un dispositif actif. ■

Missions de la DPM

En matière de dispositifs médicaux, les missions de la DPM (Division de la Pharmacie et des Médicaments) s'étendent de la pré-clinique à la surveillance post-clinique.

Préclinique/ pré-commercialisation:

- Evaluation des investigations cliniques.
- Approbation des investigations cliniques.

Phase d'enregistrement/ de commercialisation:

- Enregistrement des dispositifs médicaux de classe I.
- Enregistrement des dispositifs médicaux de diagnostic in vitro.
- Enregistrement des dispositifs médicaux sur-mesure.
- Enregistrement des dispositifs médicaux implantables actifs.

Phase de surveillance/de post-commercialisation:

- Evaluation des rapports d'incidents.
- Evaluation des données de sécurité sur le terrain.
- Surveillance du marché, inspections des producteurs.
- Surveillance du marché des dispositifs médicaux au GDL.
- Coopération internationale relative à la conformité des dispositifs médicaux.
- Emission des certificats de libre vente ou Free Sales Certificates.

Remarque:

La détermination du remboursement éventuel d'un dispositif médical n'est pas de la compétence de la DPM, mais bien de la CNS (Caisse Nationale de Santé).

Exemples concrets

Une suture résorbable est...



...un dispositif médical **invasif** de la **classe III**

La règle

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme (c'est-à-dire normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de trente jours) de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

- À avoir un effet biologique ou à être absorbés en totalité ou en grande partie, auxquels cas ils font partie de la classe III

Un logiciel d'aide au diagnostic est...



...un dispositif médical **actif** de la **classe IIa**

La règle

Les dispositifs actifs destinés au diagnostic font partie de la classe IIa...

- S'ils sont destinés à permettre un diagnostic ou un contrôle direct des processus physiologiques vitaux...

Les lentilles de contact sont...



...un dispositif médical **invasif** de la **classe IIa**

La règle

Tous les dispositifs invasifs en rapport avec les orifices du corps, autres que les dispositifs invasifs de type chirur-

gical et qui ne sont pas destinés à être raccordés à un dispositif médical actif ou qui sont destinés à être raccordés à un dispositif médical actif de classe I

- font partie de la classe IIa s'ils sont destinés à un usage à court terme (c'est-à-dire normalement destinés à être utilisés en continu pendant trente jours au maximum)...

Une valve artificielle est...



...un dispositif médical **invasif** de la **classe III**

La règle

Tous les dispositifs implantables et les dispositifs invasifs à long terme (c'est-à-dire normalement destiné à être utilisé en continu pendant plus de trente jours) de type chirurgical font partie de la classe IIb sauf s'ils sont destinés:

- À être utilisés en contact direct avec le coeur, le système circulatoire central ou le système nerveux central, auxquels cas ils font partie de la classe III

Une solution pour lentilles est...



...un dispositif médical de la **classe IIb** (règles spéciales)

La règle

Tous les dispositifs destinés spécifiquement à désinfecter, nettoyer, rincer ou, le cas échéant, hydrater des lentilles de contact font partie de la classe IIb

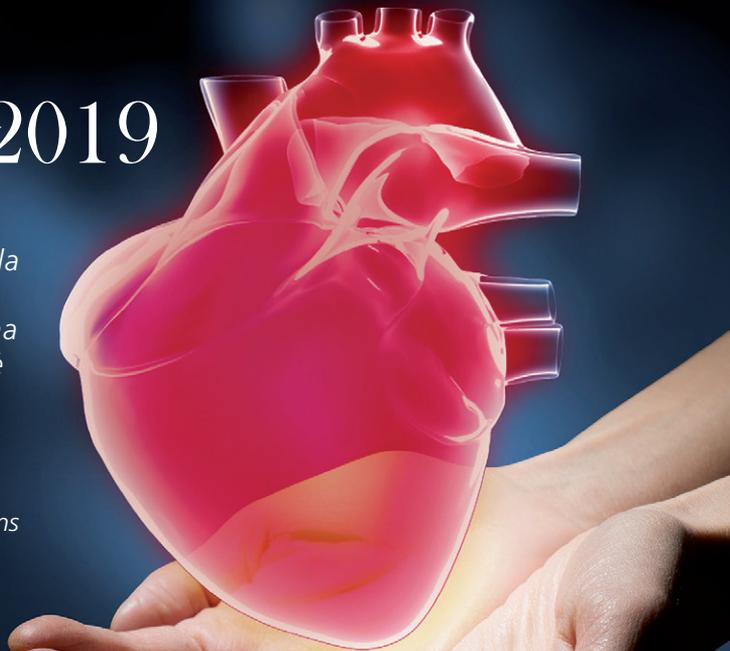
Liens utiles

www.cns.public.lu/fr/professionnels-sante/medicaments/dispositifs-medicaux.html
www.afmps.be/fr/humain/produits_de_sante/dispositifs_medicaux
www.ec.europa.eu/growth/sectors/medical-devices/current-directives/guidance_fr

NOACs: mise au point 2019

Salle comble ce 27 novembre pour la conférence sur les NOACs proposée par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie au Hilton Double Tree. Orateurs: Cristiana Banu, Jean Beissel, Laurent Groben, José Ramos de Olival et Laurent Visser, pour deux heures rondement menées autour de messages clairs.

Dr Eric Mertens



SOCIÉTÉ
LUXEMBOURGEOISE
DE CARDIOLOGIE



Etude COMPASS: le bénéfice de la «dual pathway inhibition»



Et c'est donc à la présidente de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie, le Dr Cristiana Banu, qu'est revenu l'honneur d'ouvrir la séance sur le thème de la nouvelle utilisation des NOACs dans l'artérite périphérique, un sujet d'autant plus intéressant que l'artérite périphérique est aujourd'hui sous-diagnostiquée.

Comme l'a expliqué Cristiana Banu, c'est à l'étude COMPASS, qui a montré

le bénéfice de la combinaison d'anti-agrégants plaquettaires et d'anticoagulants à faible dose. L'étude COMPASS a en effet inclus plus de 27 mille patients (18.278 était randomisés entre le bras rivaroxaban 2,5 mg x 2/j + aspirine 100 mg /j versus aspirine 100mg/j).

Les événements correspondant au critère d'évaluation primaire (IDM, AVC, décès cardiovasculaire) ont été réduits de 28% chez les femmes et de 24% chez les hommes lorsqu'ils recevaient le traitement combiné, sans différence significative (taux d'interaction $p = 0,75$). Le prix à payer était une augmentation des saignements, mais non fatals, et le bénéfice clinique net du rivaroxaban combiné à l'aspirine, par rapport à l'aspirine seule, a été démontré chez l'ensemble des patients. Chez les patients recevant le traitement

combiné, le taux d'événements cardiovasculaires majeurs en cas de score REACH < 12 était réduit de 15% chez les hommes et 29% chez les femmes. Pour cette raison, l'indication est reconvenue depuis mai 2019. La combinaison est également efficace, a insisté le Dr Banu, pour les patients à risque élevé. Le débat reste ouvert pour les patients les plus âgés, mais pour le Dr Banu, le message est clair: six mois après cette nouvelle indication, ce traitement n'est - à tort - pas suffisamment entré dans les moeurs. ■

Dans l'étude COMPASS, l'addition de rivaroxaban 2,5 mg à l'aspirine, chez des patients atteints d'artérite périphérique, a permis de réduire:

- de 28% les MACE (major adverse cardiovascular events),
- de 46% les MALE (major adverse limb events),
- de 70% les amputations.

L'âge n'est pas une contre-indication aux NOACs



C'est ensuite le Jean Beissel qui s'est attelé à l'**utilisation des NOACs chez les patients âgés**. Fidèle à son habitude, le Dr Beissel a d'abord souligné les faits à prendre en considération.

A savoir: l'incidence de la fibrillation auriculaire, qui augmente avec chaque décennie, et le risque croissant d'AVC avec l'âge, qui fait du traitement des patients âgés en FA une nécessité impérieuse. Or, il faut déplorer que l'anticoagulation orale reste sous-utilisée et

souvent sous-dosée chez le sujet âgé. Et, martèle également le Dr Beissel, il faut préférer les NOACs aux AVK.

Une recommandation qui met trop de temps à devenir réalité, alors que toutes les études sur les traitements avec NOAC incluait des patients âgés, et alors que de nombreuses méta-analyses ne montrent aucune influence de l'âge sur la sécurité ou l'efficacité des NOACs.

Au contraire même, puisque chez le sujet âgé le NNT (nombre nécessaire à traiter pour éviter une complication) est moins élevé pour les NOACs que pour les AVK, et qu'on sait que le risque hémorragique n'est pas davantage majoré sous NOAC que sous AVK. A cet égard, il est bien établi que le risque d'hémorragie intracranienne est moins élevé sous NOAC que sous

«Les NOACs sont plus faciles pour le patient, mais plus compliqués pour le médecin.» *Dr Beissel*

AVK, et qu'en ce qui concerne les hémorragies extra-crâniennes, on a démontré l'absence d'augmentation avec l'apixaban, l'édoxaban et le rivaroxaban.

Le Dr Beissel a donc rappelé à utiliser les outils que sont le CHADSVASC et le HAS-BLED pour évaluer le risque bénéfice, à prendre en considération, plutôt que l'âge, les paramètres tels que fonction rénale, fonction hépatique, risque de chute et antécédents, et à rester attentif aux interactions médicamenteuses et à la polymédication. ■

A retenir

- L'anticoagulation reste sous-utilisée et sous-dosée chez les patients âgés.
- Il faut préférer les NOACs aux AVK (cf. 4 études pivotales).
- Le choix du traitement doit être individualisé.

Les fondamentaux dans la fibrillation auriculaire



Les messages du Dr Beissel ont encore été renforcés par Laurent Groben, qui a refait le point sur l'**utilisation des NOACs dans la fibrillation auriculaire**, leur indication phare depuis maintenant plusieurs années. Comme l'a souligné le Dr Groben, en prévention des AVC, on dispose au-

jourd'hui d'un niveau de preuve élevé pour le traitement anticoagulant:

- pour les hommes avec CHADSVASC de 2 ou plus,
- pour les femmes avec CHADSVASC de 3 ou plus et ce avec un bénéfice clinique probable,
- pour les hommes avec CHADSVASC de 1 ou plus,
- pour les femmes avec CHADSVASC de 2 ou plus.

Pour faciliter cette évaluation du rapport bénéfice/risque, le Dr Groben rappelle l'existence de calculateurs pour smartphones tant pour le CHADSVASC que pour le HAS-BLED.

En ce qui concerne le choix de la molécule idéale, on peut se référer aux études, en sachant que globalement l'ensemble des NOACs ont une effi-

cacité similaire aux AVK (warfarine), et que le critère de non-infériorité est donc rempli, tandis que tous les NOACs montrent une réduction significative des AVC hémorragiques par rapport à la warfarine. ■

A retenir

- L'âge ne justifie pas de réduire les doses et trop de patients sont sous-dosés.
- Il existe des interactions médicamenteuses complexes à retenir, selon les molécules.
- Les traitements justifient donc une surveillance régulière et une réévaluation régulière du profil bénéfice-risque, ce qui a amené le Dr Beissel à commenter, non sans humour, que «Les NOACs sont plus faciles pour le patient, mais plus compliqués pour le médecin.»

Les NOACs dans l'embolie pulmonaire



Quatrième sujet de la soirée, traité par le Dr José Ramos de Olival, l'**utilisation des NOACs dans l'embolie pulmonaire (EP)** est un domaine encore peu connu. Peut-être aussi parce que l'EP est avant tout le plus souvent un diagnostic fortuit, voire d'autopsie. Comme l'a rappelé le Dr Ramos de Olival, l'incidence de l'EP serait de 1 à 2 par an pour 1000 habitants, avec diverses présentations, dont la forme symptomatique non fatale ne serait que la partie émergée de l'iceberg.

Quelques chiffres:

- mortalité: 33%,
- 50% des TVP (thromboses veineuses profondes) sont associées à des EP asymptomatiques,
- 80% des EP sont associées à des TVP asymptomatiques,
- l'EP serait la 3^e cause de mortalité cardiovasculaire, après l'infarctus et l'AVC,
- l'incidence de l'EP est huit fois plus élevée après 80 ans,

- enfin, l'EP engendre 8,5 milliards d'euros de dépenses en Europe.

Tenant compte d'un taux de mortalité jusque 17% à trois mois, et d'un taux de récurrence de 20 à 25% à 5 ans, on comprend l'intérêt des NOACs. Selon les guidelines ESC de 2014, un traitement anticoagulant devrait être proposé pendant au moins 3 mois.

Un traitement prolongé doit être envisagé chez les patients cancéreux (IIaC) et en cas de second épisode de TVP (Ib), ainsi qu'en cas de premier épisode non provoqué (IIaB). ■

A retenir

Après la prise en charge hémodynamique de l'épisode aigu (thrombolyse, réanimation, chirurgie, etc.), une fois l'embolie pulmonaire diagnostiquée, il s'agit de stratifier le risque:

- En cas de risque intermédiaire élevé: HBPM (héparine de bas poids moléculaire). Postposer le recours aux NOACs.
- En cas de risque intermédiaire faible: HBPM ou NOAC.
- En cas de risque faible: NOAC. Envisager le retour précoce à domicile.

A noter que: *chez le patient cancéreux, les HBPM sont recommandées mais les NOACs peuvent être utilisés. Les NOACs doivent être évités en cas d'insuffisance rénale sévère (> 25-30 ml/min), ainsi qu'en cas de dyspepsie, de saignement digestif ou de cancer digestif.*

NOAC et chirurgie



Enfin, c'est ce sujet d'interrogation, souvent, tant pour les patients que les médecins, qui a été traité par le Dr Laurent Visser, avec l'humour et l'efficacité qu'on lui connaît, deux qualités bienvenues face à un public au terme de bientôt deux heures de présentations et de questions assidues.

Après un point sur les traitements disponibles pour «réverser» l'anticoagulation, le Dr Visser a rappelé les

recommandations pour l'instauration préventive d'une anticoagulation à titre préventif, pour la prévention de la thrombose veineuse et/ou de l'embolie pulmonaire, ainsi que sur la prise en charge péri-opératoire des patients en fibrillation auriculaire sous NOAC. C'est en effet le thème d'actualité, après la présentation des conclusions de l'étude PAUSE au mois d'août de cette année.

Cette étude multicentrique majeure, menée dans 23 centres cliniques au Canada, aux Etats-Unis et en Europe a en effet apporté une grande simplicité en confirmant que l'arrêt des

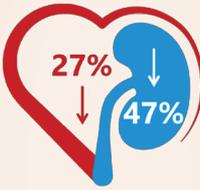
NOACs un jour avant l'intervention chirurgicale, et leur reprise 1 à 3 jours après celle-ci, est une approche sûre pour la grande majorité des patients, et ce sans «bridging par l'héparine», comme l'a souligné le Dr Visser, dont nous reprendrons deux formules percutantes à titre de mot de la fin de cette belle soirée de formation continue organisée par la Société Luxembourgeoise de Cardiologie: «Il n'est plus honnête aujourd'hui de prescrire des anti-vitamine K» et surtout, pour oublier la pratique du bridging et plus globalement comme philosophie médicale: «Let's keep it simple». ■

DOAC	Bleeding Risk	Perioperative DOAC Interruption					DAY of Surgery	Postoperative DOAC Interruption			
		Day -5	Day -4	Day -3	Day -2	Day -1		Day +1	Day +2	Day +3	Day +4
Apixaban	High				→						
	Low					→					
Rivaroxaban	High				→						
	Low					→					
Dabigatran CrCl >50 ml/min	High				→						
	Low					→					
Dabigatran CrCl < 50 ml/min	High		→								
	Low					→					

Light blue portion of arrow refers to flexible resumption of the DOAC postoperatively

PROTÉGEZ LE FUTUR de votre patient diabétique de type 2

	Forxiga®	PP.	Remb.
	10 mg 28 cpr.	44,71 €	100%
	10 mg 98 cpr.	137,93 €	100%



Les effets CardioRénaux dans DECLARE¹

D'après les données issues de DECLARE¹, **Forxiga®** est l'unique SGLT2i² à avoir démontré, dans la plus large population* de patients diabétiques de type 2, une diminution du risque :

- d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque (-27%)³.
- de progression de la néphropathie (-47%)⁴.



INFORMATIONS ESSENTIELLES : 1. **DENOMINATION DU MEDICAMENT:** Forxiga 10 mg comprimés pelliculés. 2. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE:** Chaque comprimé contient du glycérol monohydraté de dapagliflozine équivalent à 10 mg de dapagliflozine. Excipient à effet notoire: Chaque comprimé contient 50 mg de lactose anhydre. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 3. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimés pelliculés (comprimé). Comprimés pelliculés, jaunes, biconvexes, en forme de losange, d'approximativement 1,1 x 0,8 cm de diagonale, avec « 10 » gravé sur une face et « 1428 » gravé sur l'autre face. 4. **DONNÉES CLINIQUES:** 4.1. **Indications thérapeutiques:** Forxiga est indiqué chez les adultes pour le traitement du diabète de type 2 insuffisamment contrôlé en complément d'un régime alimentaire et de l'exercice physique. - en monothérapie quand la metformine est considérée comme inappropriée en raison d'une intolérance. - en plus d'autres médicaments destinés au traitement du diabète de type 2. Voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi', 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' et 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP pour les résultats des études concernant les associations de traitements, les effets sur le contrôle glycémique ainsi que les événements cardiovasculaires et les populations étudiées. 4.2. **Posologie et mode d'administration:** Posologie: Diabète de type 2. La dose recommandée est 10 mg de dapagliflozine une fois par jour. Lorsque la dapagliflozine est utilisée en association avec l'insuline ou un sécrétagogue d'insuline, comme les sulfamides hypoglycémiques, une dose plus faible d'insuline ou d'un sécrétagogue d'insuline peut être envisagée pour réduire le risque d'hypoglycémie (voir rubriques 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Forxiga ne doit pas être initié chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire (DFG) < 60 mL/min et doit être arrêté en présence d'un DFG constamment < 45 mL/min (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). 'Effets indésirables', 'Propriétés pharmacodynamiques' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire selon l'état de la fonction rénale. Insuffisance hépatique: Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, la dose initiale recommandée est 5 mg. Si le traitement est bien toléré, la dose peut être augmentée à 10 mg (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Sujets âgés (≥ 65 ans): En général, aucun ajustement de la dose n'est recommandé selon l'âge. La fonction rénale et le risque de déplétion volumique doivent être pris en compte (voir rubriques 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' et 'Propriétés pharmacocinétiques' du RCP). Population pédiatrique: La tolérance et l'efficacité de dapagliflozine chez les enfants âgés de 0 à < 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Mode d'administration: Forxiga peut être pris par voie orale, une fois par jour, à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. Les comprimés doivent être avalés entiers. 4.3. **Contre-indication:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP. 4.4. **Effets indésirables:** Résumé du profil de sécurité: Diabète de type 2. Dans les études cliniques conduites dans le diabète de type 2, plus de 15 000 patients ont été traités par dapagliflozine. L'évaluation principale de sécurité d'emploi et de tolérance a été réalisée dans le cadre d'une analyse pooled préspecifiée de 13 études à court terme (jusqu'à 24 semaines), contrôlées versus placebo avec 2 340 patients traités par dapagliflozine 10 mg et 2 295 patients traités par placebo. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine (voir rubrique 'Propriétés pharmacodynamiques' du RCP), 8 574 patients ont reçu un placebo pendant une durée d'exposition médiane de 48 mois. En tout, il y a eu 30 623 patients-années d'exposition à la dapagliflozine. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés dans les études cliniques étaient les infections génitales. Liste tabulée des effets indésirables: Les effets indésirables suivants ont été identifiés dans les études cliniques contrôlées versus placebo et lors de la surveillance en post-commercialisation. Aucun ne s'est révélé dose dépendant. Les effets indésirables mentionnés ci-dessous sont classés par classe de systèmes d'organes (SOC). Les différentes catégories de fréquence adoptent la convention suivante: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000), et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau 1. Effets indésirables issus d'études cliniques contrôlées versus placebo et de l'expérience post-commercialisation:**

Classe de systèmes d'organes - Très fréquent - Fréquent - Peu fréquent - Rare - Très rare. Classe de systèmes d'organes: Infections et infestations: Fréquent[†] Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées^{††}. Infection des voies urinaires^{†††}. Peu fréquent^{††††} Infection fongique^{†††††}. Très rare: Fasciite nécrotique du périnée (gangrène de Fournier)^{†††††}. **Classe de systèmes d'organes:** Troubles du métabolisme et de la nutrition: Très fréquent: Hypoglycémie (quand utilisée avec: SU ou insuline); Peu fréquent^{†††††} Déplétion volumique^{†††††}. Sol^{†††††} Rare: Acidocétose diabétique^{†††††}. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du système nerveux: Fréquent^{†††††} Vertiges. **Classe de systèmes d'organes:** Affections gastro-intestinales: Peu fréquent^{†††††} Constipation^{†††††}. Sècheresse buccale^{†††††}. **Classe de systèmes d'organes:** Affections de la peau et du tissu sous-cutané: Fréquent^{†††††} Rash; Très rare: Angio-œdème. **Classe de systèmes d'organes:** Affections musculo-squelettiques et systèmes musculo-squelettiques: Fréquent^{†††††} Douleur dorsale. **Classe de systèmes d'organes:** Affections du rein et des voies urinaires: Fréquent^{†††††} Dysurie, Polyurie^{†††††}. Peu fréquent^{†††††} Nycturie^{†††††}. **Classe de systèmes d'organes:** Affections des organes de reproduction et du sein: Peu fréquent^{†††††} Prurit vulvo vaginal^{†††††}. Prurit génital^{†††††}. **Classe de systèmes d'organes:** Infections: Fréquent^{†††††} Augmentation de l'hématocrité; Diminution de la clairance rénale de la créatinine pendant le traitement initial^{†††††}; Dégénérescence^{†††††}; Élévation de la créatinémie pendant le traitement initial^{†††††}; Élévation de l'urémie^{†††††}; Perte de poids^{†††††}. Le tableau présente des données recueillies sur 24 semaines (court terme), n'excluant pas l'administration d'un traitement antidépresseur de secours^{†††††}. Voir paragraphe correspondant ci-dessous pour plus d'informations: La vulvovaginite, la balanite et les infections génitales associées incluent, par exemple les termes recommandés précédents: infection mycosique vulvo vaginale, infection vaginale, balanite, infection génitale fongique, candidose vulvo vaginale, vulvovaginite, balanite candidosique, candidose génitale, infection génitale, infection génitale masculine, infection pénienne, vulvite, vaginite bactérienne, abcès vulvaire. † Infection des voies urinaires inclut les termes préférés suivants, mentionnés par ordre de fréquence: infection des voies urinaires, cystite, infection des voies urinaires par Escherichia, infection des voies génito-urinaires, pyélonéphrite, trigonite, uréthrite, infection rénale et prostatite. †† La déplétion volumique regroupe, par exemple, les termes recommandés précédents suivants: déshydratation, hypovolémie, hypotension. La polyurie regroupe les termes préférés suivants: polyakiurie, polyurie, augmentation du volume urinaire. ††† Les variations moyennes par rapport à la valeur initiale pour la valeur initiale de l'hématocrité étaient 2,30% pour dapagliflozine 10 mg versus 2,7% pour le placebo. Des valeurs de l'hématocrité ≤ 35% ont été rapportées chez 1,3% de sujets traités par dapagliflozine 10 mg versus 0,4% des sujets recevant le placebo. La variation moyenne en pourcentage par rapport à la valeur initiale pour la valeur initiale de la pression artérielle était 2,5% versus 2,7%, LDL cholestérol 6,0% versus 2,7%, LDL cholestérol 29% versus -1,0%, triglycérides -2,7% versus -0,7%. Voir la rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP. L'effet indésirable a été identifié lors de la surveillance en post-commercialisation. Rash inclut les termes préférés suivants, listés par ordre de fréquence dans les études cliniques: rash, rash généralisés, éruption prurigineuse, rash maculeux, rash maculopapuleux, rash pustuleux, rash vésiculeux, et rash érythémateux. Dans les études cliniques contrôlées versus placebo et versus substance active (dapagliflozine, N = 5936, l'ensemble des bras contrôles, N = 3403), la fréquence du rash était similaire pour la dapagliflozine (1,4%) et pour les bras contrôles (1,4%) respectivement. ††† Rapportée dans le cadre de l'étude des effets cardiovasculaires conduite chez des patients atteints de diabète de type 2. La fréquence est basée sur le taux annuel. †††† Rapports chez ≥ 2% des sujets et chez > 1% des sujets avec au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par la dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. ††††† Rapports par l'investigateur comme possible réévaluation, probablement relié au relié au traitement de l'étude et rapportés chez 0,2% chez des sujets et 0,1% chez au moins 3 sujets de plus dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg par rapport au groupe placebo. Description de certains effets indésirables: Études cliniques dans le diabète de type 2. Vulvovaginite, balanite et infections génitales associées: Dans l'analyse pooled de 13 études visant à analyser la tolérance, des cas de vulvovaginite, de balanite et d'infections génitales associées ont été rapportés respectivement chez 5,5% et 0,6% des patients ayant reçu la dapagliflozine 10 mg et le placebo. La plupart des infections étaient légères à modérées et les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes (8,4% et 12,9% pour la dapagliflozine et le placebo, respectivement) et les patients avec un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements indésirables graves de type infections génitales équilibrés et équilibrés: 2 patients dans chacun des groupes dapagliflozine et placebo. Fasciite nécrotique du périnée (gangrène de Fournier): Des cas de gangrène de Fournier ont été rapportés en post-commercialisation chez des patients prenant des inhibiteurs de SGLT2, incluant la dapagliflozine (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires avec la dapagliflozine conduite chez 17 160 patients avec un diabète de type 1 et avec un temps médian d'exposition de 48 mois, un total de 6 cas de gangrène de Fournier ont été rapportés, un dans le groupe traité par la dapagliflozine et 5 dans le groupe placebo. Hypoglycémie: La fréquence de l'hypoglycémie dépendait du type de traitement initial utilisé dans chaque étude. Pour les études de la dapagliflozine en monothérapie, en association à la metformine ou en association à la sitagliflozine (avec ou sans metformine), la fréquence des épisodes mineurs d'hypoglycémie s'est avérée similaire (< 5%) entre les groupes de traitement, y compris le placebo jusqu'à 102 semaines de traitement. Dans toutes les études, les événements majeurs d'hypoglycémie ont été peu fréquents et comparables entre les groupes traités par la dapagliflozine ou le placebo. Les études en association aux sulfamides hypoglycémiques et aux traitements par insuline avaient des taux plus élevés d'hypoglycémie (voir rubrique 'Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions' du RCP). Dans une étude en association au glimépiride, aux semaines 24 et 48, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés plus fréquemment dans le groupe traité par dapagliflozine 10 mg et glimépiride (6,0% et 7,9% respectivement) que chez les patients ayant reçu le placebo et le glimépiride (2,1% et 2,1% respectivement). Dans une étude en association à l'insuline, des épisodes d'hypoglycémie majeure ont été rapportés, respectivement aux semaines 24 et 104, chez 0,5% et 1,0% du groupe de patients traités par dapagliflozine 10 mg et insuline, et chez 0,5% du groupe de patients traités par placebo et insuline aux semaines 24 et 104. Aux semaines 24 et 104, des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés respectivement chez 40,3% et 53,1% des patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg et insuline et chez 34,0% et 41,6% des patients ayant reçu le placebo et insuline. Dans une étude en association à la metformine et à un sulfamide hypoglycémiant conduit jusqu'à 24 semaines, aucun épisode d'hypoglycémie majeure n'a été rapporté. Des épisodes mineurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 12,8% des sujets qui ont reçu la dapagliflozine 10 mg plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant et chez 3,7% des sujets qui ont reçu un placebo plus metformine et un sulfamide hypoglycémiant. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, aucune augmentation du risque d'hypoglycémie majeure n'a été observée avec le traitement par dapagliflozine car rapporté au placebo. Des événements majeurs d'hypoglycémie ont été rapportés chez 58 (0,7%) patients traités par dapagliflozine et chez 83 (1,0%) patients traités par placebo. Déplétion volumique: Dans l'analyse pooled de 13 études visant à analyser la tolérance, des effets évocateurs d'une déplétion volumique (y compris, des cas de déshydratation, d'hypovolémie ou d'hypotension) ont été rapportés chez 1,1% et 0,7% des patients ayant reçu respectivement la dapagliflozine 10 mg et le placebo. Des réactions graves sont survenues chez < 0,2% des patients, et se sont réparties de manière équilibrée entre les patients traités par dapagliflozine 10 mg et le placebo (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les nombres de patients présentant des événements évocateurs d'une déplétion volumique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. Acidocétose diabétique: Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, avec une durée d'exposition médiane de 48 mois, des événements de type ACD ont été rapportés chez 27 patients du groupe dapagliflozine 10 mg et chez 12 patients du groupe placebo. Les événements sont survenus de manière homogène tout au long de la période d'étude. Sur les 27 patients ayant présenté des événements de type ACD dans le groupe dapagliflozine, 22 avaient également un traitement par insuline au moment de l'événement. Les facteurs déclenchants de l'ACD étaient ceux attendus pour une population de patients atteints de diabète de type 2 (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Infections des voies urinaires: Dans l'analyse pooled de 13 études visant à analyser la tolérance, les infections des voies urinaires ont été plus fréquemment rapportées chez les patients ayant reçu dapagliflozine 10 mg comparativement au placebo (respectivement, 4,7% versus 3,5%, voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). La plupart des infections étaient légères à modérées, les patients ont répondu à un traitement standard initial et ont rarement arrêté le traitement par dapagliflozine. Ces infections ont été plus fréquentes chez les femmes, et les patients ayant un antécédent étaient plus susceptibles d'avoir une infection récurrente. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, les événements graves de type infections des voies urinaires ont été rapportés moins fréquemment avec la dapagliflozine 10 mg par rapport au placebo, à savoir 7 (0,9%) événements versus 109 (1,3%) événements, respectivement. Augmentation de la créatinine: Les effets indésirables liés à une augmentation de la créatinine ont été regroupés (par ex. diminution de la clairance de la créatinine rénale, élévation de la fonction rénale, augmentation de la créatinémie et diminution du débit de filtration glomérulaire). Ce groupe d'effets indésirables a été rapporté respectivement chez 3,2% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 1,8% des patients recevant le placebo. Chez les patients avec une fonction rénale normale ou une altération légère de la fonction rénale (valeur initiale du DFGs > 60 mL/min/1,73 m²), ce groupe d'effets indésirables a été rapporté chez 1,3% des patients recevant la dapagliflozine 10 mg et chez 0,8% des patients recevant le placebo. Ces réactions ont été plus fréquentes chez les patients avec une valeur initiale du DFGs > 30 et < 60 mL/min/1,73 m² (18,5% versus 10,5% dapagliflozine 10 mg versus 9,3% placebo). Des évaluations complémentaires des patients qui avaient présenté des événements indésirables liés à un trouble rénal ont montré que la plupart des patients avaient des modifications de la créatinémie inférieures ou égales à 0,5 mg/dL par rapport à la valeur initiale. Les augmentations de la créatinine ont été généralement transitoires lors d'un traitement continu ou réversible après l'arrêt du traitement. Dans l'étude des effets cardiovasculaires conduite avec la dapagliflozine, incluant des patients âgés et des patients présentant une insuffisance rénale (DFG inférieur à 60 mL/min/1,73 m²), il y a eu 19 événements indésirables graves évocateurs d'une déplétion volumique dans le groupe dapagliflozine et 13 événements dans le groupe placebo. 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, Boite Postale 97, B-1000 Bruxelles; Madou, Site internet: www.afms.be; e-mail: adverse@afms.be; e-mail: adverse@afms.be; Luxembourg: Centre Régional de Pharmacovigilance des Nations, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRUI de Nancy - Hôpital de Braibois, Rue du Monvan, 54111 WANDOEUVRE, France; Tél: (+33) 3 83 65 60 85 / 87; Fax: (+33) 3 83 65 61 33; E-mail: cpr@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Alerte Marconi - Villa Louvigny, L-1210 Luxembourg; Tél: (+352) 2478 5992; Fax: (+352) 2479 5615; E-mail: pharmacovigilance@ms.ats.lu; Lien pour le formulaire: http://www.sante-public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/di-pharmacie-medicaments/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/112/795/006 14 comprimés pelliculés, EU/112/795/007 28 comprimés pelliculés, EU/112/795/008 98 comprimés pelliculés, EU/112/795/009 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés, EU/112/795/010 30 x 1 (unidoses) comprimés pelliculés. 7. STATUT LEGAL DE LIVRANCE: Médicament soumis à prescription médicale. 8. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE: 11/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu.



1. Wiviott et al 2018 N Engl J Med. doi: 10.1056/NEJMoa1812289. 2. DECLARE-TIMI58 est la seule étude CV avec un SGLT2i à avoir indiqué l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque ou la mortalité CV comme critère primaire d'efficacité. 3. Forxiga n'est pas indiqué pour une réduction de l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. La partie HC du critère composite primaire était un critère évocateur et non significatif de DECLARE. 4. Forxiga n'est pas indiqué pour une réduction de la progression de la néphropathie. Le critère composite rénal était nominale significatif, préspecifié et exploratif dans DECLARE (progression de la néphropathie: diminution persistante de l'eGFR, insuffisance rénale et mort rénale). * dans une étude SGLT2i à ce jour. n = 17160. 59,4% de patients en prévention primaire et 40,6% en prévention secondaire. © NSC Lu - Liste positive. NS ID LU0138-Revision date 09/2019-LB. Local code 957.





Limiter les métastases en ciblant le métabolisme des cellules tumorales

L'Université du Luxembourg lance un nouveau projet de recherche en oncologie, qui en analysant le métabolisme cellulaire dans le cancer colorectal, vise à identifier de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prévention de métastases.

Dr Elisabeth Letellier, Life Sciences Research Unit, Molecular Disease Mechanisms Group, Université du Luxembourg

Malgré les progrès réalisés au cours des dernières décennies, le cancer colorectal (CRC) demeure l'un des cancers les plus fréquents et les plus mortels des pays occidentaux. L'incidence mondiale devrait augmenter de 60% à plus de 2, 2 millions de nouveaux cas et 1,1 million de décès d'ici à 2030¹. Au Luxembourg, le CRC est le deuxième cancer le plus fréquent et le plus mortel chez les femmes et les hommes. Chaque année, 284 patients reçoivent un nouveau diagnostic de CRC et 124 cas de décès sont signalés en moyenne.

En raison de l'absence de symptômes caractéristiques, le CRC est souvent diagnostiqué seulement après que le cancer ait atteint le côlon ou la paroi du rectum (stade II), s'est propagé aux ganglions lymphatiques (stade III) et/ou aux organes éloignés (stade IV), par exemple le foie ou le poumon. L'intégration de la chimiothérapie à

la résection chirurgicale chez les patients atteints de cancer du côlon avec ganglion lymphatique positif (stade III) a amélioré la survie de 15 à 20% des patients. Cependant, la majorité de ces patients rechuteront ou développeront des métastases, résultant de cellules cancéreuses disséminées qui quittent l'environnement tumoral d'origine et envahissent des organes distants, dans les 5 ans suivant la chirurgie. Plus de 90% des décès liés au cancer peuvent ainsi être attribués à des métastases et non aux tumeurs primaires à partir desquelles ces lésions malignes apparaissent^{2,3}. Il est donc indispensable de mieux comprendre les mécanismes de dissémination des cellules tumorales afin de limiter la formation de métastases et par conséquent de réduire le taux de mortalité dans le CRC.

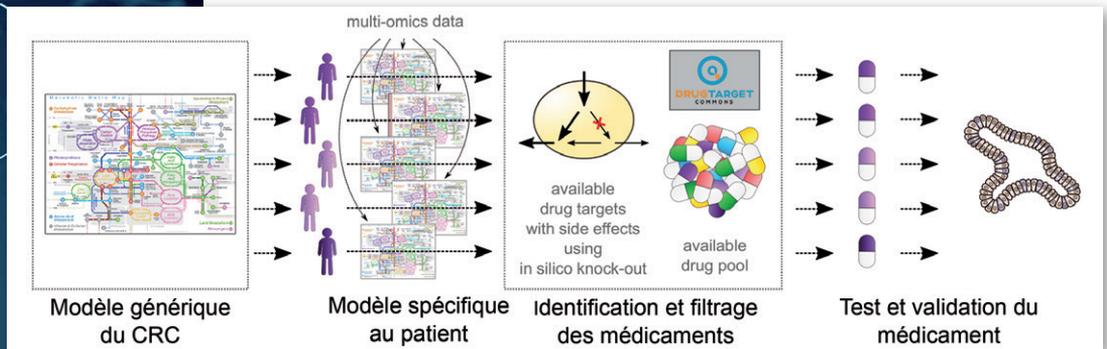
Comme d'autres chercheurs, l'équipe *Molecular Disease Mechanisms* de la

Life Sciences Research Unit à l'Université du Luxembourg a montré que les cellules à l'origine des métastases détournent diverses voies de signalisation afin d'obtenir des avantages malins^{2,3}. Par ailleurs, de récentes données suggèrent que les changements métaboliques sont à l'origine de la dissémination métastatique et plusieurs études ont mis en évidence un profil métabolique différent entre les cellules primaires et métastatiques⁴. La présence de différents nutriments dans la niche tumorale pourrait ainsi imposer des états métaboliques uniques aux cellules métastatiques. Néanmoins, on sait peu de choses sur la manière dont des changements métaboliques spécifiques fournissent de l'énergie aux cellules métastatiques et leur permettent d'acquérir et de conserver les propriétés nécessaires à leur dissémination.

Quel est notre objectif ?

L'objectif de l'étude intitulée *MetPM* (Intégration de données multi-omiques de tumeurs primaires et métastatiques de patients du cancer colorectal: vers de nouvelles thérapies personnalisées) est d'utiliser les altérations métaboliques des cellules cancéreuses en tant

FLUX DU TRAVAIL EXPÉRIMENTAL



Au Luxembourg, le CRC est le deuxième cancer le plus fréquent et le plus mortel chez les femmes et les hommes.

que vulnérabilités sélectives pour des traitements médicamenteux ciblés. Brièvement, les chercheurs vont déterminer les voies métaboliques, qui sont dérégulées dans le cancer colorectal primitif par rapport au cancer colorectal métastatique en utilisant les tissus de patients atteints de CRC. Ils vont ensuite, grâce à l'aide de la bioinformatique, développer un modèle de CRC intégratif pour les CRC primaires et métastatiques. Ceci va conduire à l'identification de nouvelles stratégies thérapeutiques pour la prévention de la dissémination des métastases. A long terme, ces stratégies devront ensuite être traduites en applications cliniques.

Quels outils allons-nous utiliser ?

Au cours des dernières années, l'équipe *Molecular Disease Mechanisms* au sein de l'Université du Luxembourg a mis en place, en collaboration avec différents hôpitaux du pays ainsi qu'avec IBBL – *Integrated BioBank of Luxembourg*, le Laboratoire national de santé (LNS) et le *Clinical and Epidemiological Investigation Centre* du Luxembourg Institute of Health (LIH), un prélèvement continu d'échantillons de tissus tumoraux

provenant de patients atteints de CRC. Cette collection, qui a débuté en 2010, regroupe à ce jour plus de 150 patients qui sont suivis au cours de leur maladie. Le prélèvement contient du tissu tumoral ainsi que des contreparties normales et différents autres échantillons de prélèvement tels que le sérum, le plasma, les cheveux, la salive et les selles collectés à différents intervalles après le retrait de la tumeur. Pour tous les échantillons de patients, les informations cliniques ainsi que les données moléculaires qui leur appartiennent sont accessibles (âge, sexe, stade de la maladie, etc.), et permet ainsi d'étudier les paramètres cliniques, conduisant finalement à des résultats qui pourront être traduits en clinique.

Comment allons-nous procéder ?

Pour l'étude, de nouveaux patients atteints de CRC seront recrutés et un profilage multi-omique (transcriptome, métabolome et séquençage de gènes liés au cancer) de tissus tumoraux primaires ainsi que de métastases sera réalisé pour analyser tous les composés et les mécanismes. Les modèles métaboliques spécifiques aux patients atteints de CRC seront générés à l'aide d'une approche informatique intégrée. Cette approche permettra d'identifier des traitements médicamenteux adaptés à un patient spécifique. Ces composés seront ensuite validés dans notre laboratoire de cultures cellulaires.

En bref, qu'espérons-nous ?

L'équipe espère que ce projet mènera à la création et à la mise en œuvre

d'un outil de dépistage de nouvelles cibles thérapeutiques, susceptible de fournir aux cliniciens de nouvelles informations pour la sélection de thérapies personnalisées.

Le projet MetPM est soutenu par un financement d'amorçage du *Personalised Medicine Consortium*, qui aide spécifiquement au lancement de nouveaux projets translationnels. Ce projet réunira de nombreux interlocuteurs, à savoir des cliniciens (oncologues du Centre Hospitalier Emile Mayrisch, notamment le Dr Daniel Jodocy et le Dr Gilles Klein), des membres du *Clinical and Epidemiological Investigation Centre* (Dr Manon Gantenbein, Jérôme Graas, Jessica Calmes Victoria Lorentz et Guilherme Marques), des pathologistes du LNS (Daniel Val, Laurent Antunes, Yervand Karapetyan et Paulo Miranda), et des chercheurs (Dr Carole Linster, Pr. Thomas Sauter, Pr. Serge Haan, Dr Lasse Sinkkonen et Dr Johannes Meiser ainsi que l'investigateur principal de l'étude Dr Elisabeth Letellier). Par conséquent, l'étude réunira les ressources nationales et renforcera la coopération interdisciplinaire dans la recherche sur le cancer au Luxembourg. ■

Références:

1. J. Douaiher et al., Colorectal cancer-global burden, trends, and geographical variations. *J. Surg. Oncol.* 115, 619–630 (2017).
2. P. Ullmann et al., The miR-371-373 Cluster Represses Colon Cancer Initiation and Metastatic Colonization by Inhibiting the TGFBR2/ID1 Signaling Axis. *Cancer Res.* 78, 3793–3808 (2018).
3. T. Celià-Terrassa, Y. Kang, Distinctive properties of metastasis-initiating cells. *Genes Dev.* 30, 892–908 (2016).
4. G. Pascual, D. Domínguez, S. A. Benitah, The contributions of cancer cell metabolism to metastasis. *Dis. Model. Mech.* 11, dmm032920 (2018).

L'investissement socialement responsable: qu'èsaquo ?

Le 8 septembre dernier s'est tenue à Paris la conférence annuelle sur les Principes de l'Investissement Responsable. L'évènement de 3 jours a rassemblé plus de 1800 personnes et a confirmé ce que beaucoup pensaient déjà: l'investissement socialement responsable n'est pas une tendance à la mode mais bien un mouvement structurel qui est là pour rester et se renforcer.

Marie Melikov

Estate Planning - Luxembourg & International desks
Degroof Petercam Luxembourg

A l'origine, l'investissement responsable provient de la volonté d'introduire une dimension éthique dans le processus d'investissement: les premières formes d'investissement responsable ont vu le jour au 17^{ème} siècle au sein des communautés religieuses américaines méthodistes et de quakers. On peut ainsi dire que le premier fond «éthique» a été lancé en 1928 par l'église anglicane américaine qui refusait d'investir dans des sociétés encourageant le péché («*sin stocks*»). Ce n'est que dans les années 80 que la notion de finance responsable est apparue en Europe avec le lancement de fonds éthiques par des communautés religieuses. Face aux problèmes écologiques, les premiers «*green funds*» ont également fait leur apparition. Ce n'est qu'au début des

années 2000 que le nombre de fonds spécialisés a commencé à croître de manière significative, boostés notamment par le développement des plans d'épargne et des fonds de pensions.

Initialement, cette demande provenait principalement des institutionnels mais au fil du temps les investisseurs privés, en direct ou au travers des structures patrimoniales (notamment via des fondations familiales) ont également été séduits par ces investissements.

Et aujourd'hui, on entend parler d'investissement socialement responsable, de finance éthique, d'investissement durable ou d'*impact investing*... L'offre actuelle est tellement diversifiée et complexe qu'elle peut parfois porter à confusion.



Le point commun essentiel est que tous ces types d'investissement ont un objectif commun: intégrer dans leur processus d'investissement les critères ESG (Environnementaux, Sociaux et de Gouvernance) qui sont les trois piliers de l'analyse extra-financière. Il existe ensuite différentes approches pour intégrer ces critères ESG. L'EUROSIF (association européenne de promotion de l'investissement durable et responsable) publie depuis de nombreuses années un memorandum qui définit les 7 approches possibles pour intégrer les critères ESG dans les processus d'investissement. Ces différentes approches peuvent être utilisées individuellement ou ensemble. Les plus répandues sont actuellement les suivantes:

- **L'exclusion** est de loin l'approche la plus populaire en Europe en termes d'actifs sous gestion. L'objectif de cette méthode est d'éviter d'investir dans des entreprises qui ont des impacts négatifs sur l'environnement et/ou la société en excluant certains secteurs qui vont à l'encontre des valeurs extra-financières de l'investisseur comme le tabac ou la pornographie par exemple. Il existe d'autres formes d'exclusions comme celle des émetteurs qui violent des normes et des conventions internationalement reconnues telles que la déclaration des droits de l'homme, la Déclaration de Rio sur l'environnement et le développement ainsi que le Pacte Mondial de l'ONU lancés par Kofi Annan en 2000. Afin d'assurer la cohérence des décisions d'exclusion, il convient de sélectionner des sources d'informations extra-financières fiables, et notamment au moyen d'agences d'analyse extra-financière ou d'experts externes (par exemple issus du monde académique).
- Le **«best in class»** consiste à exclure des portefeuilles d'investissement les entreprises les moins bien notées de chaque secteur ou industrie sur la base de mesures de critères environnementaux, sociaux et de gouvernance d'entreprise. Il est à noter que certains combinent **«best in class et best effort»** pour stimuler

Il est essentiel de mettre en place des processus d'investissement extra-financiers robustes, complets et cohérents.

les entreprises à toujours aller de l'avant en récompensant le progrès et pas uniquement les premiers de classe à un moment donné.

- **L'approche thématique**, moins répandue en Europe mais en forte croissance, vise à sélectionner des émetteurs actifs sur des thématiques ou des secteurs liés au développement durable tels que les énergies renouvelables, l'efficacité énergétique ou l'eau.
- **L'impact investing** cherche quant à lui à générer explicitement un impact social ou environnemental positif mesurable (ou estimé) en plus d'un retour financier (allant au minimum de la conservation du capital au return de marché). L'impact investing cible les entreprises, les organisations ou les fonds qui apportent des solutions durables aux défis environnementaux et sociaux tout en étant pérennes du fait de leur rentabilité dans des domaines comme la transition énergétique, la santé, l'agriculture, l'éducation

et l'organisation du travail. Applicable en théorie à toutes les classes d'actifs, l'impact investing privilégie dans les faits les marchés non-cotés comme le private equity, la dette privée et les actifs réels, certains parlent de «capital-patient» exprimant ainsi la notion du temps nécessaire pour pouvoir mettre en œuvre ce type de solutions. La croissance de l'impact investing est très rapide et a cru de 17% par an ces 3 dernières années.

Au-delà des différentes approches mentionnées, l'élément essentiel qui va permettre d'accompagner et de soutenir le développement de ce secteur en croissance est la transparence et le sérieux des reporting que les acteurs (tant les maisons de gestion que les entreprises elles-mêmes) rendent publiques.

En effet, un risque majeur serait de voir se multiplier des pratiques de **«green washing»** par des entreprises peu rigoureuses, et que des stratégies d'investissement se présentant comme durables financent malgré tout ces entreprises. C'est pourquoi, il est essentiel de mettre en place des processus d'investissement extra-financiers robustes, complets et cohérents. Ces mesures seront les clés du succès et de la pérennité de ces stratégies d'investissement durables et responsables. ■



Et vous, comment
IMAGINEZ-VOUS
l'avenir ?

**% Degroof
Petercam**

+352 45 35 45 42 19 - degroofpetercam.lu

Voyages Flammang vous fait découvrir les joies de la glisse sur l'un des plus beaux balcons des Alpes au Club Med de l'Alpe d'Huez

Club Med inaugurera dans quelques jours son tout nouveau Resort 4 Ψ, nouveau point culminant de vos vacances de ski au coeur de la station de l'Alpe d'Huez. Réservez sans attendre afin de passer un séjour inoubliable !

Sandrine Stauner-Facques

Refuge douillet perché dans le massif des Grandes Rousses, le Resort Alpe d'Huez est un lieu privilégié pour partager vos plus beaux souvenirs de ski. Ce Club Med, rénové et agrandi, bénéficie d'un domaine skiable ultra ensoleillé doublé du plus grand dénivelé des Alpes.

Votre Resort Club Med à l'Alpe d'Huez

Votre Resort vous propose un design d'inspiration montagnarde, idéal pour

se retrouver en famille, entre amis, ou encore en amoureux. Une ambiance chaleureuse et cosy où on se sent comme à la maison. Les espaces communs sont spacieux, décorés avec goût,

les chambres confortables et pratiques. Ce nouveau fleuron a pour vocation de vous offrir un paradis de glisse et d'émotions. Cette station labellisée « Famille Plus » vous donnera un maximum de sensations sur le domaine. Idéalement situé, vous pourrez accéder directement aux pistes, ce qui est un confort très appréciable. A vous les sommets enneigés, les vues vertigineuses, les dénivelés à couper le

Envie d'exception, pensez au Club Med

Depuis sa création, le Club Med a toujours choisi avec soin les endroits les plus extraordinaires au monde pour y implanter ses villages. Ils sont classés selon un système de tridents (3,4 ou 5 Ψ). En fait, ces tridents remplacent les étoiles utilisées dans l'hôtellerie classique et désignent le niveau de qualité et de services de chaque village, 5 Ψ étant les établissements les plus luxueux.





Deux corners Club Med: à Luxembourg et à Arlon

Le corner est un point de vente Club Med au sein d'une agence de voyages indépendante. La franchise Club Med n'étant pas présente en nom propre à Luxembourg, Voyages Flammang, en tant que partenaire privilégié, est fier d'être la seule agence du pays à avoir un tel corner. La moitié de sa surface de vente lui est consacré avec une vitrine dédiée. Le personnel y est hautement qualifié et formé sur l'intégralité des voyages et prestations proposées. Le nouveau corner d'Arlon vient quant à lui d'ouvrir en octobre dernier au sein de l'agence Areltour by Voyages Flammang, afin de renforcer le succès rencontré à Luxembourg.

Une brochure exclusive

Voyages Flammang édite deux fois par an une brochure spéciale et exclusive en partenariat avec le Club Med «by Voyages Flammang» dans laquelle on retrouve toutes les destinations possibles au départ de Luxembourg.

Un domaine d'exception

L'Alpe d'Huez propose un terrain de jeu immense de 250 km de pistes de ski alpin, ainsi que 35 km de promenades pour le ski nordique, 55 km pour le ski de fond-skating et alternatif sur 6 boucles. Tout le monde y trouvera son bonheur. Un des points forts du domaine est le Pic Blanc qui culmine à 3300m et qui offre un panorama grandiose, une vue à 360°.



calories dans l'espace de remise en forme et Fitness avec spinning, cardio-training et musculation. ■

souffle pour les initiés.

Le Resort propose aussi l'encadrement de vos enfants de 4 mois à 17 ans.

Place à la gastronomie

Afin que tout soit parfait, Club Med a concocté pour ses «Gentils Membres» une formule tout-inclus unique: hébergement, clubs enfants, sports, activités, soirées mais aussi une cuisine gourmet et bar illimité. Du petit déjeuner au dîner, en passant par les snacks et cocktails tout au long de la journée, vous vivrez une expérience culinaire hors du commun.

Après le sport, le réconfort

Après une journée de ski, que peut-il y avoir de mieux que d'aller se détendre autour du Spa de 600m² et de la piscine intérieure chauffée ? C'est tout simplement parfait pour une détente en famille ou en amoureux. La piscine est vraiment majestueuse avec un décor incroyable.

Ceux qui n'en ont pas encore assez pourront continuer à dépenser des

Voyages Flammang
17 Boulevard Royal
L-2449 Luxembourg

Voyages Flammang - ARELTOUR SA
18, Place Hollenfeltz - B-6700 Arlon

7 nuits à partir de 1969 €/pers. au départ de Luxembourg avec Luxair en vol direct le dimanche.



VOYAGES FLAMMANG

Plus d'informations dans nos agences de voyages

Tél.: 46 87 87 1 • royal@flammang.lu   • flammang.lu

Club Med 





Concert

Mika

Mika a sorti en octobre dernier son 5^{ème} album studio «*My name is Michael Holbrook*». L'écriture de l'opus a duré deux années et est à l'image de son interprète, complètement fou, pop et coloré.

Vous connaissez déjà sans nul doute les titres «*Ice Cream*» ou «*Dear Jealousy*». C'est l'album le plus personnel de l'artiste qui semble plus libre et libéré que jamais. Mika dit: «*A travers l'écriture, j'ai affronté des problèmes personnels, graves et parfois douloureux, je me sens maintenant plus léger et plus libre.*»

Pour lui, la musique scintille comme un mirage et lui donne l'impression que tout est possible. Inspiré par l'attitude irrévérencieuse de la musique des années 90, George Michael entre

autres, Mika ose être un homme sensuel, ose exprimer à haute voix les désirs inavouables.

Mercredi 29 janvier 2020 - Den Atelier - Rochkal - Esch-sur-Alzette - Tarif : 41 €. Ouverture des portes à 19h - www.atelier.lu

Exposition

Des Mondes construits

Des Mondes construits offre une traversée thématique, sur une longue durée, de la collection du Centre Pompidou - Musée national d'art moderne au Centre Pompidou-Metz.

À travers une cinquantaine d'œuvres phares, de Constantin Brancusi et Alberto Giacometti à Bruce Nauman, Rasheed Araeen ou Rachel Whiteread, ce quatrième volet, accompagné d'une médiation par l'image, explore les recherches sculpturales menées par les artistes du début du XX^e siècle à nos jours.

Les paradoxes qui émaillent cet accrochage offrent une relecture contrastée d'un pan de l'histoire de la sculpture des XX^e et XXI^e siècles, en partant de l'histoire des formes, révélant des filiations tout autant que des discordes fertiles.

Une sortie culturelle à prévoir pour les adeptes du genre.



Du 22 novembre 2019 au 23 août 2021 - Centre Pompidou-Metz - Galerie 1 - www.centrepompidou-metz.fr

Spectacle

Marc-Antoine LE BRET

Après avoir cartonné dans des émissions aussi différentes que celles de Laurent Ruquier, Cyril Hanouna ou sa chronique quotidienne à la radio, Marc-Antoine le Bret ne se met pas de limite: de Macron à Mélenchon, de Kylian M'Bappé à Jean Lassalle en passant par le Pape, Laurent Delahousse, Yann Barthès ou Vincent Cassel, Marc-Antoine le Bret, c'est l'imitation sans limitation !

Le saviez-vous ? Les chroniques de Marc-Antoine le Bret cartonnent avec ses imitations chaque dimanche dans les Enfants de la télé sur France 2 et tous les jours sur RFM.

Jeudi 5 mars 2020 au CHAPITO du Casino 2000 de Mondorf-les-Bains. Tarif: à partir de 32 €. www.casino2000.lu



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 mélena. 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 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 : 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 MARCHÉ : GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre.

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

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

* Diclofenac is among the most effective inhibitors of prostaglandin E2 production and has been reported to be 3-1000 times more potent on a molar basis compared with other NSAIDs in its ability to inhibit COX activity, *in vitro*. (Gan, 2010)



Harmonie des vents contraires

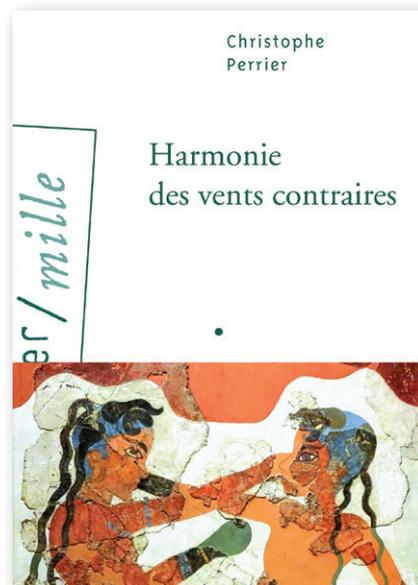
Christophe Perrier est né en 1958 à Paris. Après des études de droit, cinéma, lettres modernes et histoire de l'art, il a exercé le métier de journaliste de presse écrite, notamment dans le domaine des nouvelles technologies, pendant une vingtaine d'années. Harmonie des vents contraires est son premier livre.

L'auteur, victime d'un AVC sévère il y a quelques années, revient sur ces mois particuliers, qui ont vu sa vie basculer. Il consigne dans le détail tout ce qui a fait son quotidien hospitalier, d'abord en soins intensifs puis en unité de rééducation.

Il nous livre avec justesse et parfois un humour salvateur, les impressions d'un homme qui, revenu de très loin, se bat pour retrouver son autonomie, son corps «d'avant». Mais rien n'est plus comme avant.

Harmonie des vents contraires est le récit d'un homme qui revient lentement à la vie, mais c'est aussi un grand roman sur l'hôpital: d'abord les soignants et leur rôle déterminant au quotidien.

C'est aussi une réflexion sur ce qui nous sauve lorsque tout est difficile et semble irrémédiable. Le narrateur, avec une précision et un sens aigu de l'observation, nous livre ce qui l'a aidé à avancer sur ce chemin de patience. Mémoire intacte et corps malmené œuvrent de concert. ■



Pour voir la Vie en Rose

C'est la jolie Nora qui a ouvert cet institut de beauté il y a quelques mois à Frisange. Ce centre de beauté vous accueille dans une ambiance chaleureuse et conviviale.



Nora propose des soins du visage, soins du corps (enveloppement et peelings), épilations à la cire (femmes et hommes), pédicure, manucure, maquillages et massages (30 mn, 45 mn, 60 mn ou 90 mn). Elle pratique également les teintures et rehaussement de cils.

La particularité de Nora est qu'elle travaille seule pour le moment et a décidé de consacrer du temps et le plus

grand soin à ses client(s). Elle pense réellement au bien-être de sa clientèle et de ce fait, les client(s) deviennent vite des fidèles. Ici, on profite de soins personnalisés et soignés.

L'institut travaille avec des produits de la marque néerlandaise Medex (une marque familiale), des cosmétiques exclusifs, très haut de gamme. La particularité de la marque est de s'axer sur les résultats et a un excellent

AVANTAGES
Semper
LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires du livre *Harmonie des vents contraires* de Christophe Perrier

Merci aux Editions Arléa

> Un massage *Hot Stone* d'une heure offert par la *Vie en Rose*

Pour participer, envoyer un email à avantages@dsb.lu
(Seuls les gagnants, tirés au sort, seront personnellement avertis.)

rapport qualité prix. Nora a toute la gamme de la marque dans son institut et a l'exclusivité pour le pays.

Horaires: Lundi - Mercredi - Vendredi 09h - 20h/Mardi - Jeudi 9h - 17h. ■

La Vie en Rose - 6b, Letzebuergersroos - L-5752 Frisange
Tél.: +352 26 67 04 46 - Prises de RDV par le biais de Salonkee sur www.salonkee.lu/salon/la-vie-en-rose



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



NEW
A partir de janvier 2020

Centre de la ménopause et de l'andropause

Contact et prise de rendez-vous:
Tél.: +352 263339047
centremenopause@hopitauxschuman.lu

Groupe de soutien pour patients atteints d'un cancer de la prostate et leur entourage

Prochain rendez-vous, le mercredi 5 février 2020 - 18h00
Clinique Bohler, salle E819.
Sans inscription préalable.



NEU
Familienrat-Training

Betzdorf: neuer Kurs ab dem 07.01.2020
6 Kurseinheiten für ein oder beide

(werdende) Elternteile. Wie kann eine gute Kommunikation mit dem Kind gelingen? Wie kann man Kinder in Entscheidungen einbeziehen? Was können Erwachsene tun, wenn sie „stören“, u.v.m.

Kurse nach der Geburt:

Yoga nach der Schwangerschaft
In Itzig ab Januar

Kurse mit Babys und Kleinkindern:

BabySteps® (2-12 Monate)
Beles: ab Januar jeweils freitagnachmittags

Babymassage
Itzig: ab Dezember und Januar

Pikler-SpielRaum (3-24 Monate)
Itzig, Grosbous, Dudelange und Echternach: ab Dezember
Pikler – Bewegung und Spiel (2-4 Jahre)
Itzig und Rollingen: ab Dezember



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



Ateliers de relaxation, de stabilisation émotionnelle

Chaque mardi de 13h30 à 15h00
Salle de conférence au 1^{er} étage du site CHL Maternité

Mardi 17 décembre 2019
Entspannungsgrupp (Lu)
Atelier de psycho-oncologie présenté par K. Goncalves (psychologue)

Mardi 09 janvier 2020
Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans (psychologues)

Mardi 22 janvier 2020
Atelier de psycho-oncologie présenté par V. Grandjean et A. Meulemans (psychologues)

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ?

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

DÉCEMBRE 2019

Mardi 17/12 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Die Biomarker der Parkinson-Krankheit: was ist gesichert ?
Orateur: Pr B. Mollenhauer
Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich
Info: www.chl.lu

Mercredi 18/12 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI

Lieu: Salle de réunion au -1 de la Kannerklinik
Thème: Infections urinaires
Orateur: Dr R. Chafai
Info: www.chl.lu

JANVIER 2020

Mercredi 08/01 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI

Lieu: Salle de réunion au -1 de la Kannerklinik
Thème: Coma non traumatique
Orateur: Dr L. Bindl - Info: www.chl.lu

Mardi 14/01 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Personalized decisions for deep brain stimulation
Orateur: Pr R. Krüger
Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich
Info: www.chl.lu

Mercredi 15/01 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI

Lieu: Salle de réunion au -1 de la Kannerklinik
Thème: Insuffisance surrénalienne
Orateur: Dr M. Becker
Info: www.chl.lu

Samedi 18/01 de 8h30 à 13h
HEALTH 4.0.

Lieu: Amphithéâtre du CHL, 4 rue E. Barblé, 1210 Luxembourg
Info: www.alformec.lu

Vous avez un événement ou une conférence à annoncer ? Envoyez toutes les informations sans plus attendre à Françoise: fmoitroux@dsb.lu

Mardi 21/01 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre
Thème: Evolutions récentes dans le diagnostic et le monitoring de la SEP grâce à l'IRM
Orateur: Dr R. Metz
Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich - Info: www.chl.lu

Mercredi 22/01 de 13h à 14h
SÉMINAIRES DU MERCREDI

Lieu: Salle de réunion au -1 de la Kannerklinik
Thème: Pneumonies et complications
Orateur: Dr A. Biver
Info: www.chl.lu

JETZT ZUBEISSEN!
 Bevor das Beste weg ist!

Arztpraxen
 zu vermieten im
 Centre médical
 Remich.

Eröffnung
 1. Trimester 2020

34, route de l'Europe
 L-5501 Remich

Kontakt:
 Tel.: (+352) 780 290-452
 Email: ths@labo.lu
www.cmremich.lu

**Centre Médical
 Remich**

FÉVRIER 2020

Mardi 04/02 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: How to actively protect against dementia. Epidemiological data from Luxembourg

Orateur: Pr N. Diederich

Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich

Info: www.chl.lu

MARS 2020

Mardi 03/03 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: Is the Parkinsonian phenotype influenced by age of onset? Case report: un patient avec des paraesthésies banales

Orateurs: Dr L. Pavelka et Dr A. Verstraete

Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich

Info: www.chl.lu

Mardi 17/03 de 17h à 18h
MARDIS EN NEUROSCIENCES

Lieu: Salle R1B, CHL Centre

Thème: Hyperinsomnie idiopathique – un syndrome du sommeil trop peu connu?

Orateur: Pr N. Diederich

Organisation: Dr S. Beyenburg, Dr N. Diederich

Info: www.chl.lu

Samedi 21/03/2020
JOURNÉE INTERNATIONALE
MALADIES RARES



Lieu: Laboratoire National de Santé - LNS - Dudelange

Samedi 21/03
GUIDELINES CARDIO

Lieu: Cercle Cité, 2 Rue Genistre, 1623 Luxembourg

Info: www.slcardio.lu

Samedi 28/03 de 8h à 17h
JOURNÉE D'ALLERGOLOGIE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route d'Echternach, Luxembourg

Info: www.alformec.lu

AVRIL 2020

Samedi 25/04 de 8h à 17h
JOURNÉE DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Lieu: Alvisse Parc Hôtel, 120 route d'Echternach, Luxembourg

Programme provisoire: Quoi de neuf en vaccinologie? (Dr I. de la Fuente Garcia, CHL), Algologie (Dr J. Giwer, HRS), Prise en charge du migraineux (Dr M. Reiff, CHL), Les nouveautés en NOACologie (Dr K. Lottermoser, CHL), L'utilité de l'APPSTORE en médecine générale (Dr S. Hein, Dr J-F. Michel, médecins généralistes), Le tympan dans tous ces états (Dr A. Koch, HRS), Face au burnout du patient (Dr P. Tabouring, médecin généraliste), Nouvelles approches en tendinopathies (Dr Ch. Nührenböcker, CHL).

Info: www.alformec.lu

N°119 DÉCEMBRE 2019
Semper
LUXEMBOURG



Directrice artistique

Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper

Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro

Samuel, Dr S. Steil

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



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

Les BONS Vœux de SEMPER



Avant tout: merci...

En cette fin d'année, au-delà des vœux de Noël et de Nouvel An, nous voulons vous dire merci, Villmols Merci.

A vous, nos lecteurs fidèles, à vous aussi nos partenaires de longue date, qui mois après mois vous investissez à nos côtés pour animer «votre» rubrique, à vous évidemment nos annonceurs et sponsors, qui permettent, depuis dix ans, que *Semper Luxembourg* soit le mensuel préféré des médecins et des pharmaciens luxembourgeois. Votre mensuel 100% luxembourgeois, 100% indépendant, 100% vôtre.

Merci encore, enfin, à mes rôles de dames... Françoise, Nathalie, Micheline, Céline, Roseline et Sandrine, vous êtes de vraies perles rares, et vous faites de chaque numéro le plus beau des cadeaux.

Dr Eric Mertens



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 monohydraté), Xarelto 10 mg : 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 15 mg : 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydraté), Xarelto 20 mg : 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydraté). **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 « 10 » et d'un triangle. Xarelto 15 mg - Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 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 20 mg - Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Xarelto 2,5 mg : Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubrique « Contre-indications»). Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérotrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque de 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 récurrences 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 facteurs(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie Xarelto 2,5 mg** : La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. SCA : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprisant 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 clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir rubrique « Indications thérapeutiques»). 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 normal 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 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. **Posologie Xarelto 15 et 20 mg** : **Prévention des AVC et des embolies systémiques** : La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg** : **Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP** : La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récurrence sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récurrences de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récurrence de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récurrence de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21 : 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg), posologie jour 22 et suivants : 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récurrences sous forme de TVP et d'EP : A l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement de deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 20 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. **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 récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. Xarelto 15 mg et 20 mg : Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récurrences : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. **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 utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. **Reis des anticoagulants parentéraux par Xarelto** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, après l'arrêt de l'anticoagulant parentéral et l'initiation du traitement par Xarelto 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 récurrences sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récurrence 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 récurrences 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 récurrence sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). **Insuffisance hépatique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). **Personnes âgées** : Xarelto 2,5 mg : Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg : aucun ajustement posologique. **Poids et Sexe** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : Aucun ajustement posologique. **Population pédiatrique** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 6 à 18 ans n'ont pas été évaluées. 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 cardioverdure** : Xarelto 15 mg - 20 mg : Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioverdure. Pour la cardioverdure suivie 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 cardioverdure afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioverdure et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'insulation et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioverdure. **Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (inversion coronaire perceptible) 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 moyen d'une sonde gastrique après confirmation du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et le sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. Xarelto 15 mg et 20 mg : Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et le 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 ophthalmique récente, hémorragie intracranienne récente, varices oesophagiennes cliniques ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires intracrâniennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (héparinoïde, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran, édoxatane, apixaban etc.) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C, Crossecte et allaitement. **Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg** : Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables** : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg : **Résumé du profil de sécurité** : la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans deux études de phase III incluant 53 103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. **Prévention des événements thromboemboliques veineux (TEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). **Prévention des TEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). **Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récurrences** (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1-21), 10 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). **Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg (durée quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). taux de survenue des saignements* et des anomalies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : **Prévention des TEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou** : des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. **Prévention des TEV chez les patients présentant une affection médicale aiguë** : des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. **Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récurrences** : des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. **Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA** : des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. **Prévention des événements athérotrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP** : des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anomalies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anomalies car une approche sélective du recueil des événements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent > 1/10 ; fréquent > 1/100, < 1/100 ; rare > 1/1000, < 1/1000 ; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables rapportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation : **Affections hématologiques et du système lymphatique** : anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent) ; Thrombocytopénie (dont élévation de la numération plaquettaire)*, Thrombopénie (peu fréquent), **Affections du système immunitaire** : réaction allergique, dermatite allergique (Edème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anaphylactiques y compris choc anaphylactique (très rare), **Affections du système nerveux** : Sensations vertigineuses (dont céphalées (fréquent)), hémorragie cérébrale et intracranienne, syncope (peu fréquent), **Affections oculaires** : hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent), **Affections cardiaques** : tachycardie (peu fréquent), **Affections vasculaires** : hypotension, hématomes (fréquent), **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales** : épistaxis ; hémoptysie (fréquent), **Affections gastro-intestinales** : hémorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleur gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation*, diarrhée, vomissements* (fréquent), sécheresse buccale (peu fréquent), **Affections hépatobiliaires** : élévation des transaminases (fréquent), insuffisance hépatique, élévation de la bilirubinémie, élévation des phosphatases alcalines sanguines*, élévation des γ-GT (peu fréquent), ictere, élévation de la bilirubinémie (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare), **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : prurit (dont un cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent), urticaire (peu fréquent) ; Syndrome de Stevens-Johnson/Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare), **Affections musculo-squelettiques et systémiques** : douleur des extrémités* (fréquent) ; hémarthrose (peu fréquent) ; hémorragie musculaire (rare) ; syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée), **Affections du rein et des voies urinaires** : hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et hémorragie)* ; insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent) ; insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypotension (fréquence indéterminée). **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : fièvre*, œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent) ; sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé* (rare), **Investigations** : élévation de la LDH*, de la lipase*, de l'amylase* (peu fréquent), **Lésions, intoxications et complications liées aux procédures** : hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion, plaie suintante* (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire* (rare). A : effets observés dans la prévention des TEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de > 65 ans dans le traitement de la TVP de l'EP et la prévention des récurrences. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérotrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective préférentielle du recueil des événements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. **Description de certains effets indésirables** : en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendent de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'hémorragie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (câ-d'épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anomalies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/les mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications coronaires, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypertension, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. **Déclaration des effets indésirables suspectés** : La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division VigiMed, Boite Postale 97, B-1300 Bruxelles/Madux. Site internet : www.amps.be - e-mail : adverse.reactions@flag-amps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy - Hôpitaux de Bracobs, Rue du Monvan, 541 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tel : (+33) 3 83 65 85 87, Fax : (+33) 3 83 65 81, E-mail : crpv@chu-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Vieux Louvigny, Tel : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.ats.lu, Site internet : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html. **DELIVRANCE** : Sur prescription médicale. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Bayer AG, 51368 Leverkusen, Allemagne. **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Xarelto 2,5 mg : EU/1/08/472/025-035, EU/1/08/472/041, EU/1/08/472/046-047, Xarelto 10 mg : EU/1/08/472/001-010, EU/1/08/472/022, EU/1/08/472/042-045, Xarelto 15 mg : EU/1/08/472/011-016, EU/1/08/472/023, EU/1/08/472/036, EU/1/08/472/038, EU/1/08/472/048, Xarelto 20 mg : EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 10/2019. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament http://www.ema.europa.eu PP-XAR-RE-0308-12/0191121



Pour vous et pour votre patient FA* diabétique
**la survie est l'objectif
le plus important**



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

1. HR 0,80 (95% CI, 0,65-0,99).

2. Bansilal S. et al.; Am Heart J. 2015;170(4):675-682.e8.