N°123 - AVRIL 2020

Semper LUXEMBOURG

Mensuel pour médecins, médecins-dentistes et pharmaciens

CONGRESS
ACC & World Congress of Cardiology

COVID-19
Galerie d'honneur
Centres de soins avancés
Management: de l'hôpital à la ville

EDITO

Paulette Lenert
Ministre de la Santé

RECHERCHE
EATRIS-Plus démarre

FOCUS
HEMLIBRA®

HISTOIRE
Aux temps de la peste

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.

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 of the SmPC for how to report adverse reactions. **NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT:** Venclyxto 10 mg / 50 mg / 100 mg film-coated tablets. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION:** Venclyxto 10 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 10 mg of venetoclax. Venclyxto 50 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 50 mg of venetoclax. Venclyxto 100 mg film-coated tablets: Each film-coated tablet contains 100 mg of venetoclax. For the full list of excipients, see section 6.1 of the SmPC. **PHARMACEUTICAL FORM:** Film-coated tablet (tablet). Venclyxto 10 mg film-coated tablet: Pale yellow, round biconvex shaped tablet 6 mm diameter debossed with V on one side and 10 on the other. Venclyxto 50 mg film-coated tablet: Beige, oblong biconvex shaped tablet 14 mm long, 8 mm wide debossed with V on one side and 50 on the other. Venclyxto 100 mg film-coated tablet: Pale yellow, oblong biconvex shaped tablet 17.2 mm long, 9.5 mm wide debossed with V on one side and 100 on the other. **THERAPEUTIC INDICATIONS:** Venclyxto in combination with obinutuzumab is indicated for the treatment of adult patients with previously untreated chronic lymphocytic leukaemia (CLL) (see section 5.1 of the SmPC).Venclyxto in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy. Venclyxto monotherapy is indicated for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a B-cell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or *TP53* mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a B-cell receptor pathway inhibitor. **POSOLOGY AND METHOD OF ADMINISTRATION:** Treatment with venetoclax should be initiated and supervised by a physician experienced in the use of anticancer medicinal products. Posology: *Dose-titration schedule*: The starting dose is 20 mg of venetoclax once daily for 7 days. The dose must be gradually increased over a period of 5 weeks up to the daily dose of 400 mg as shown in Table 1: Dose increase schedule.

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

The 5-week dose-titration schedule is designed to gradually reduce tumour burden (debulk) and decrease the risk of tumour lysis syndrome. *Venetoclax in combination with obinutuzumab:* Venetoclax is given for a total of 12 cycles, each cycle consisting of 28 days: 6 cycles in combination with obinutuzumab, followed by 6 cycles of venetoclax as a single agent. Administer obinutuzumab 100 mg on Cycle 1 Day 1, followed by 900 mg which may be administered on Day 1 or Day 2. Administer 1000 mg on Days 8 and 15 of Cycle 1 and on Day 1 of each subsequent 28-day cycle, for a total of 6 cycles. Start the 5-week venetoclax dose-titration schedule (see Table 1) on Cycle 1 Day 22 and continue through Cycle 2 Day 28. After completing the dose-titration schedule, the recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily from Cycle 3 Day 1 of obinutuzumab to the last day of Cycle 12. *Post-titration dose for venetoclax in combination with rituximab:* The recommended dose of venetoclax in combination with rituximab is 400 mg once daily (see section 5.1 of the SmPC for details of the combination regimen). Administer rituximab after the patient has completed the dose-titration schedule and has received the recommended daily dose of 400 mg venetoclax for 7 days. Venetoclax is taken for 24 months from Cycle 1 Day 1 of rituximab (see section 5.1 of the SmPC). *Post-titration dose for venetoclax monotherapy:* The recommended dose of venetoclax is 400 mg once daily. Treatment is continued until disease progression or no longer tolerated by the patient. *Prevention of tumour lysis syndrome (TLS):* Venetoclax can cause rapid reduction in tumour, and thus poses a risk for TLS in the initial 5-week dose-titration phase. Changes in electrolytes consistent with TLS that require prompt management can occur as early as 6 to 8 hours following the first dose of venetoclax and at each dose increase. The risk of TLS is a continuum based on multiple factors, including comorbidities. Patients with high tumour burden (e.g., any lymph node with a diameter ≥5 cm or high absolute lymphocyte count [ALC ≥25 x 10^9/l]) are at greater risk of TLS when initiating venetoclax. Reduced renal function (creatinine clearance [CrCl] <80 ml/min) further increases the risk. The risk may decrease as tumour burden decreases with venetoclax treatment (see section 4.4 of the SmPC). Prior to initiating venetoclax, tumour burden assessment, including radiographic evaluation (e.g., CT scan), must be performed for all patients. Blood chemistry (potassium, uric acid, phosphorus, calcium, and creatinine) should be assessed and pre-existing abnormalities corrected. The prophylaxis measures listed below should be followed. More intensive measures should be employed as overall risk increases. *Hydration:* Patients should be adequately hydrated during the dose-titration phase to reduce the risk of TLS. Patients should be instructed to drink plenty of water daily starting 2 days before and throughout the dose-titration phase. Patients should be particularly instructed to drink 1.5 to 2.0 L of water daily, 2 days prior to and the days of dosing at initiation and each subsequent dose increase. Intravenous fluids should be administered as indicated based on overall risk of TLS or for those who cannot maintain an adequate level of oral hydration. *Anti-hyperuricaemic agents:* Anti-hyperuricaemic agents should be administered 2 to 3 days prior to starting treatment with venetoclax in patients with high uric acid levels or at risk of TLS and may be continued through the titration phase. *Laboratory assessments:* Pre-dose: For all patients, blood chemistries should be assessed prior to the initial dose to evaluate kidney function and correct pre-existing abnormalities. Blood chemistries should be reassessed prior to each subsequent dose increase during the titration phase. Post-dose: For patients at risk of TLS, blood chemistries should be monitored at 6 to 8 hours and at 24 hours after the first dose of venetoclax. Electrolyte abnormalities should be corrected promptly. The next venetoclax dose should not be administered until the 24-hour blood chemistry results have been evaluated. The same monitoring schedule should be followed at the start of the 50 mg dose and then for patients who continue to be at risk, at subsequent dose increases. *Hospitalisation*: Based on physician assessment, some patients, especially those at greater risk of TLS, may require hospitalisation on the day of the first dose of venetoclax for more intensive prophylaxis and monitoring during the first 24 hours (see section 4.8 of the SmPC). Hospitalisation should be considered for subsequent dose increases based on reassessment of risk. *Dose modifications for tumour lysis syndrome:* If a patient experiences blood chemistry changes suggestive of TLS, the following day's venetoclax dose should be withheld. If resolved within 24 to 48 hours of last dose, treatment with venetoclax can be resumed at the same dose. For events of clinical TLS or blood chemistry changes requiring more than 48 hours to resolve, treatment should be resumed at a reduced dose (see Table 2). When resuming treatment after interruption due to TLS, the instructions for prevention of TLS should be followed (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). *Dose modifications for other toxicities:* Treatment with Venclyxto should be withheld for any grade 3 or 4 non-haematological toxicities, grade 3 or 4 neutropenia with infection or fever, or grade 4 haematological toxicities, except lymphopenia. Once the toxicity has resolved to grade 1 or baseline level (recovery), therapy with venetoclax may be restarted at the same dose. If the toxicity recurs, and for any subsequent occurrences, the dose reduction guidelines in Table 2 should be followed when resuming treatment with venetoclax following resolution. A larger dose reduction may occur at the discretion of the physician. For patients who require dose reductions to less than 100 mg for more than 2 weeks, discontinuation of venetoclax should be considered. Table 2: Dose modification for TLS and other toxicities:

Dose at interruption (mg)	*400*	*300*	*200*	*100*	*50*	*20*
Restart dose (mg[a])	*300*	*200*	*100*	*50*	*20*	*10*

[a]The modified dose should be continued for 1 week before increasing the dose. For patients who have had a dosing interruption lasting more than 1 week during the first 5 weeks of dose titration or more than 2 weeks after completing the dose-titration phase, TLS risk should be reassessed to determine if restarting at a reduced dose is necessary (e.g., all or some levels of the dose titration; see Table 2). *Dose modifications for use with CYP3A inhibitors:* Concomitant use of venetoclax with strong or moderate CYP3A inhibitors increases venetoclax exposure and may increase the risk for TLS at initiation and during the dose-titration phase and for other toxicities (see section 4.5 of the SmPC). *Initiation and titration phase:* Concomitant use of venetoclax with strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase is contraindicated (see sections 4.3, 4.4, and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of venetoclax with moderate CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase should be avoided. Alternative treatments should be considered. If a moderate CYP3A inhibitor must be used, the initiation and titration doses of venetoclax should be reduced by at least 50%. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). *After completion of titration phase:* For patients who are on a steady daily dose of Venclyxto, the venetoclax dose should be reduced by 50% when used concomitantly with moderate CYP3A inhibitors and by 75% when used concomitantly with strong CYP3A inhibitors. Patients should be monitored more closely for signs of toxicities and the dose may need to be further adjusted. The venetoclax dose that was used prior to initiating the CYP3A inhibitor should be resumed 2 to 3 days after discontinuation of the inhibitor (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). *Missed dose:* If a patient misses a dose of venetoclax within 8 hours of the time it is usually taken, the patient should take the missed dose as soon as possible on the same day. If a patient misses a dose by more than 8 hours, the patient should not take the missed dose and should resume the usual dosing schedule the following day. If a patient vomits following dosing, no additional dose should be taken that day. The next prescribed dose should be taken at the usual time the following day. *Special populations: Elderly:* No specific dose adjustment is required for elderly patients (aged ≥65 years) (see section 5.1 of the SmPC). *Renal impairment:* No dose adjustment is needed for patients with mild or moderate renal impairment (CrCl ≥30 ml/min and <90 ml/min) (see section 5.2 of the SmPC). Patients with reduced renal function (CrCl <80 ml/min) may require more intensive prophylaxis and monitoring to reduce the risk of TLS at initiation and during the dose-titration phase (see "Prevention of tumour lysis syndrome" above). Safety in patients with severe renal impairment (CrCl <30 ml/min) or on dialysis has not been established, and a recommended dose for these patients has not been determined. Venetoclax should be administered to patients with severe renal impairment only if the benefit outweighs the risk and patients should be monitored closely for signs of toxicity due to increased risk of TLS (see section 4.4 of the SmPC). *Hepatic impairment:* No dose adjustment is recommended in patients with mild or moderate hepatic impairment. Patients with moderate hepatic impairment should be monitored more closely for signs of toxicity at initiation and during the dose-titration phase (see section 4.8 of the SmPC). A dose reduction of at least 50% throughout treatment is recommended for patients with severe hepatic impairment (see section 5.2 of the SmPC). These patients should be monitored more closely for signs of toxicity (see section 4.8 of the SmPC). *Paediatric population:* The safety and efficacy of venetoclax in children aged less than 18 years have not been established. No data are available. Method of administration: Venclyxto film-coated tablets are for oral use. Patients should be instructed to swallow the tablets whole with water at approximately the same time each day. The tablets should be taken with a meal in order to avoid a risk for lack of efficacy (see section 5.2 of the SmPC). The tablets should not be chewed, crushed, or broken before swallowing. During the dose-titration phase, venetoclax should be taken in the morning to facilitate laboratory monitoring. Grapefruit products, Seville oranges, and starfruit (carambola) should be avoided during treatment with venetoclax (see section 4.5 of the SmPC). **CONTRAINDICATIONS:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. Concomitant use of strong CYP3A inhibitors at initiation and during the dose-titration phase (see sections 4.2 and 4.5 of the SmPC). Concomitant use of preparations containing St. John's wort (see sections 4.4 and 4.5 of the SmPC). **UNDESIRABLE EFFECTS:** Summary of safety profile: The overall safety profile of Venclyxto is based on data from 758 patients with CLL treated in clinical trials with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy. The safety analysis included patients from two phase 3 studies (CLL14 and MURANO), two phase 2 studies (M13-982 and M14-032), and one phase 1 study (M12-175) CLL14 was a randomised, controlled trial in which 212 patients with previously untreated CLL and comorbidities received venetoclax in combination with obinutuzumab. MURANO was a randomised, controlled trial in which 194 patients with previously treated CLL received venetoclax in combination with rituximab. In the phase 2 and phase 1 studies, 352 patients with previously treated CLL, which included 212 patients with 17p deletion and 146 patients who had failed a B-cell receptor pathway inhibitor were treated with venetoclax monotherapy (see section 5.1 of the SmPC). The most commonly occurring adverse reactions (≥20%) of any grade in patients receiving venetoclax in the combination studies with obinutuzumab or rituximab were neutropenia, diarrhoea, and upper respiratory tract infection. In the monotherapy studies, the most common adverse reactions were neutropenia/neutrophil count decreased, diarrhoea, nausea, anaemia, fatigue, and upper respiratory tract infection. The most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) in patients receiving venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab were pneumonia, sepsis, febrile neutropenia, and TLS. In the monotherapy studies, the most frequently reported serious adverse reactions (≥2%) were pneumonia and febrile neutropenia. Tabulated list of adverse reactions: The frequencies of adverse reactions reported with Venclyxto, either in combination with obinutuzumab or rituximab or as monotherapy, are summarised in Table 3. Adverse reactions are listed below by MedDRA body system organ class and by frequency. Frequencies are defined as very common (≥1/10), common (≥1/100 to <1/10), uncommon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (<1/10,000), not known (cannot be estimated from available data). Within each frequency grouping, undesirable effects are presented in order of decreasing seriousness. Table 3: Adverse drug reactions reported in patients with CLL treated with venetoclax: **System organ class / Frequency (all grades)[a] / Adverse reactions. Infections and infestations:** Very common: Pneumonia, Upper respiratory tract infection; Common: Sepsis, Urinary tract infection; ***Grade ≥3*[a]:** Common: Sepsis, Pneumonia, Urinary tract infection, Upper respiratory tract infection; **Blood and lymphatic system disorders:** Very common: Neutropenia, Anaemia, Lymphopenia; Common: Febrile neutropenia, ***Grade ≥3*[a]:** Very common: Neutropenia, Anaemia; Common: Febrile neutropenia, Lymphopenia; **Metabolism and nutrition disorders:** Very common: Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalaemia; Common: Tumour lysis syndrome, Hyperuricaemia; ***Grade ≥3*[a]:** Common: Tumour lysis syndrome, Hyperkalaemia, Hyperphosphataemia, Hypocalcaemia, Hyperuricaemia; **Gastrointestinal disorders:** Very common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea, Constipation; ***Grade ≥3*[a]:** Common: Diarrhoea, Vomiting, Nausea; Uncommon: Constipation; **General disorders and administration site conditions:** Very common: Fatigue; ***Grade ≥3*[a]:** Common: Fatigue; **Investigations:** Common: Blood creatinine increased; ***Grade ≥3*[a]:** Uncommon: Blood creatinine increased. [a]Only the highest frequency observed in the trials is reported (based on studies CLL14, MURANO, M13-982, M14-032, and M12-175). *Discontinuation and dose reductions due to adverse reactions:* Discontinuations due to adverse reactions occurred in 16% of patients treated with venetoclax in combination with obinutuzumab or rituximab in the CLL14 and MURANO studies, respectively. In the monotherapy studies with venetoclax, 11% of patients discontinued due to adverse reactions. Dosage reductions due to adverse reactions occurred in 21% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study, in 15% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study and 14% of patients treated with venetoclax in the monotherapy studies. Dose interruptions due to adverse reactions occurred in 74% of patients treated with the combination of venetoclax and obinutuzumab in the CLL14 study and in 71% of patients treated with the combination of venetoclax and rituximab in the MURANO study; the most common adverse reaction that led to dose interruption of venetoclax was neutropenia (41% and 43% in the CLL14 and MURANO studies, respectively). In the monotherapy studies with venetoclax, dose interruptions due to adverse reactions occurred in 40% of patients; the most common adverse reaction leading to dose interruption was neutropenia (5%). Description of selected adverse reactions: *Tumour lysis syndrome:* Tumour lysis syndrome is an important identified risk when initiating venetoclax. In the initial Phase 1 dose-finding studies, which had a shorter (2 to 3 week) titration phase and higher starting dose, the incidence of TLS was 13% (10/77; 5 laboratory TLS; 5 clinical TLS), including 2 fatal events and 3 events of acute renal failure, 1 requiring dialysis. The risk of TLS was reduced after revision of the dosing regimen and modification to prophylaxis and monitoring measures. In venetoclax clinical studies, patients with any measurable lymph node ≥10 cm or those with both an ALC ≥25 x 10^9/l and any measurable lymph node ≥5 cm were hospitalised to enable more intensive hydration and monitoring for the first day of dosing at 20 mg and 50 mg during the titration phase (see section 4.2 of the SmPC). In 168 patients with CLL starting with a daily dose of 20 mg and increasing over 5 weeks to a daily dose of 400 mg in studies M13-982 and M14-032, the rate of TLS was 2%. All events were laboratory TLS (laboratory abnormalities that met ≥2 of the following criteria within 24 hours of each other: potassium >6 mmol/l, uric acid >476 µmol/l, calcium <1.75 mmol/l, or phosphorus >1.5 mmol/l; or were reported as TLS events) and occurred in patients who had a lymph node(s) ≥5 cm or ALC ≥25 x 10^9/l. No TLS with clinical consequences such as acute renal failure, cardiac arrhythmias or sudden death and/or seizures was observed in these patients. All patients had CrCl ≥50 ml/min. In the open-label, randomised phase 3 study (MURANO), the incidence of TLS was 3% (6/194) in patients treated with venetoclax + rituximab. After 77/389 patients were enrolled in the study, the protocol was amended to incorporate the current TLS prophylaxis and monitoring measures described in Posology (see section 4.2 of the SmPC). All events of TLS occurred during the venetoclax dose-titration phase and resolved within two days. All six patients completed the dose titration and reached the recommended daily dose of 400 mg of venetoclax. No clinical TLS was observed in patients who followed the current 5-week dose-titration schedule and TLS prophylaxis and monitoring measures (see section 4.2 of the SmPC). The rates of grade ≥3 laboratory abnormalities relevant to TLS were hyperkalaemia 1%, hyperphosphataemia 1%, and hyperuricaemia 1%. In the open-label, randomised phase 3 study (CLL14), the incidence of TLS was 1.4% (3/212) in patients treated with venetoclax + obinutuzumab. All three events of TLS resolved and did not lead to withdrawal from the study. Obinutuzumab administration was delayed in two cases in response to the TLS events. *Neutropenia and infections:* Neutropenia is an identified risk with Venclyxto treatment. In the CLL14 study, neutropenia (all grades) was reported in 58% of patients in the venetoclax + obinutuzumab arm; 41% of patients treated with venetoclax + obinutuzumab experienced dose interruption and 2% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 25% of patients and grade 4 neutropenia in 28% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 22 days (range: 2 to 363 days). Febrile neutropenia was reported in 6% of patients, grade ≥3 infections in 19%, and serious infections in 19% of patients. Deaths due to infection occurred in 1.9% of patients while on treatment and 1.9% of patients following treatment discontinuation. In the MURANO study, neutropenia (all grades) was reported in 61% of patients in the venetoclax + rituximab arm. Forty-three percent of patients treated with venetoclax + rituximab experienced dose interruption and 3% of patients discontinued venetoclax due to neutropenia. Grade 3 neutropenia was reported in 32% of patients and grade 4 neutropenia in 26% of patients. The median duration of grade 3 or 4 neutropenia was 8 days (range: 1 to 712 days). With venetoclax + rituximab treatment, febrile neutropenia was reported in 4% of patients, grade ≥3 infections in 18%, and serious infections in 21% of patients. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system listed in the SmPC. **MARKETING AUTHORISATION HOLDER:** AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG, Knollstrasse, 67061 Ludwigshafen, Germany. **MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S):** EU/1/16/1138/002 (10 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/004 (50 mg, 7 tablets), EU/1/16/1138/005 (100 mg 7 tablets), EU/1/16/1138/006 (100 mg, 14 tablets), EU/1/16/1138/007 (100 mg, 112 (4 x 28) tablets). **DATE OF REVISION OF THE TEXT:** 03/2020. **On prescription.** Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines. Agency http://www.ema.europa.eu.

abbvie

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

NEW: EXPANDED INDICATION IN 1L

VENCLYXTO®
venetoclax tablets

Dear Professor, Dear Doctor,

AbbVie has the pleasure to inform you that **VENCLYXTO®** (venetoclax) is indicated as of March 10th **in combination with Gazyvaro®** (obinutuzumab) **(VEN+O) for the treatment of adult patients with previously untreated Chronic Lymphocytic Leukaemia (CLL).**[1]

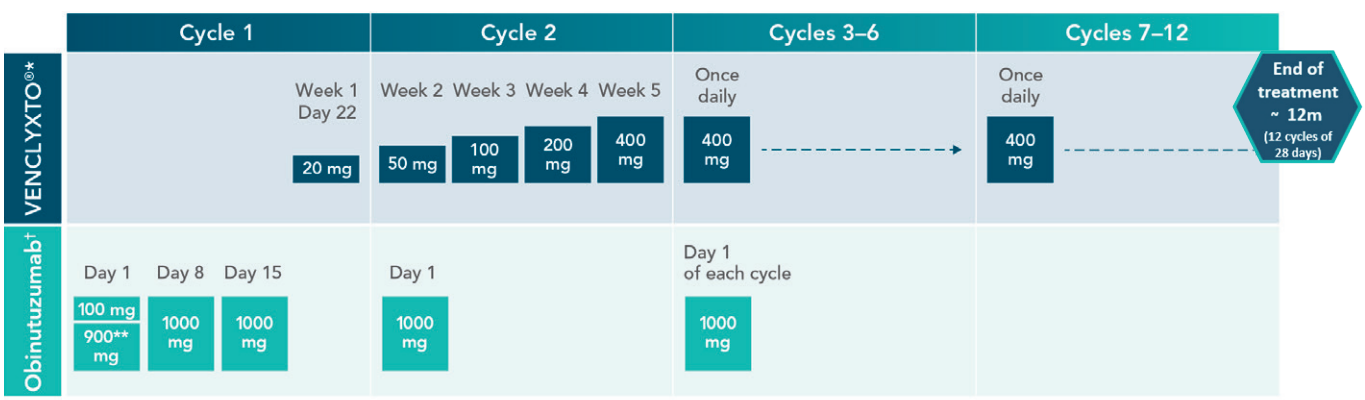
This new indication of VENCLYXTO®+ obinutuzumab is an extension to the existing VENCLYXTO® indications§.

The VENCLYXTO®+ obinutuzumab regimen was evaluated in the CLL14 trial, an open-label phase 3 trial including previously untreated adult CLL patients with coexisting medical conditions (total CIRS >6 or CrCl <70 mL/min).[1,3]

The **VENCLYXTO®+ obinutuzumab** regimen, **targeting BCL-2 and CD20**[2]**, a fixed treatment duration regimen, designed to stop after 12 months**[1,3] with‡:

- **Reduced risk of progression or death** vs O+Clb (INV)
  HR=0.35; 95% CI: 0.23–0.53 [P<0.0001])[1]
- **Deep responses**
  CR/CRi (INV): **50% with VEN+O** vs 23% with O+Clb (P<0.001)[1]
  MRD negativity (PB)- ITT: **76% VEN+O** (95% CI: 69.2-81.1) vs 35% O+Clb (95% CI: 28.8-42.0)[1,3]
- **Established and manageable safety profile**[1,3]

VENCLYXTO® + obinutuzumab treatment schedule[1]



*Oral tablet. Venetoclax regimen initiated on day 22 of cycle 1. Graphic not to scale. Each cycle is 28 days.
†Administer intravenously. **Dose of 900 mg can be given on Day 1 or Day 2 of Cycle 1.

As potent BCL-2 inhibitor, VENCLYXTO® can cause rapid tumour reduction. Before initiating treatment, patients should be assessed for TLS risk and should receive appropriate prophylaxis for TLS. For additional information, please refer to the SmPC.[1]

VENCLYXTO® is reimbursed in Grand Duchy of Luxembourg since March 1st 2017 in DC category, delivered at the hospital and subject to prescription by specialist doctors.

For more information, please contact the Abbvie In-Field Specialist, Stéphane Martin: +32 477 87 02 48.

Frédérique Collin
Medical Manager Oncology
AbbVie Belgique

Marie-Valérie Eltrudis
Business Unit Manager Oncology
AbbVie Belgique

§ Venclyxto® in combination with rituximab is indicated for the treatment of adult patients with CLL who have received at least one prior therapy. Venclyxto® monotherapy is indicated for the treatment of CLL: - in the presence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who are unsuitable for or have failed a Bcell receptor pathway inhibitor, or - in the absence of 17p deletion or TP53 mutation in adult patients who have failed both chemoimmunotherapy and a Bcell receptor pathway inhibitor.[1]
‡ CLL14: Primary endpoint: INV-assessed PFS (N=432; 216 patients (VEN+O) and 216 patients (O+Clb). The median follow-up time at the time of the primary analysis was 28 months (range: 0–36 months). - ARs : Adverse Reaction, BCL-2: B-Cell Lymphoma 2, CD20: Cluster of Differentiation 20, CI: Confidence Interval, CIRS: Cumulative Illness Rating Scale, CLL: Chronic Lymphocytic Leukaemia, CR: Complete Response; CrCl: Creatinine Clearance; CRi: Complete Remission with incomplete marrow recovery; HR: Hazard Ratio, INV: Investigator; PB: Peripheral Blood, R/R: Relapsed/Refractory; TLS: Tumour Lysis Syndrom, VEN+O: venetoclax plus obinutuzumab.

1.Venclyxto® SmPC, March 2020. - 2. Obinutuzumab SmPC, as valid in March 2020.
3. Fischer K, et al. N Engl J Med. 2019;380(23):2225-2236.

abbvie

Tresiba® 100 units/mL solution for injection in pre-filled pen. **Composition**: One pre-filled pen contains 300 units of insulin degludec in 3 mL solution. 1 mL solution contains 100 units insulin degludec (rDNA). **Pharmaceutical form**: Solution for injection (FlexTouch®). Clear, colourless, neutral solution. **Indications**: Treatment of diabetes mellitus in adults, adolescents and children from the age of 1 year. **Posology and method of administration:** POSOLOGY: This medicinal product is a basal insulin for once-daily subcutaneous administration at any time of the day, preferably at the same time every day. The potency of insulin analogues, including insulin degludec, is expressed in units. One (1) unit of insulin degludec corresponds to 1 international unit of human insulin, 1 unit of insulin glargine (100 units/mL), or 1 unit of insulin detemir. In patients with type 2 diabetes mellitus, this medicinal product can be administered alone or in any combination with oral antidiabetic medicinal products, GLP-1 receptor agonists and bolus insulin. In type 1 diabetes mellitus, Tresiba must be combined with short-/rapid-acting insulin to cover mealtime insulin requirements. Tresiba is to be dosed in accordance with the individual patient's needs. It is recommended to optimise glycaemic control via dose adjustment based on fasting plasma glucose. Adjustment of dose may be necessary if patients undertake increased physical activity, change their usual diet or during concomitant illness. Tresiba 100 units/mL and Tresiba 200 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba is available in two strengths (in some countries). For both, the needed dose is dialled in units. The dose steps, however, differ between the two strengths of the medicinal product. With Tresiba 100 units/mL a dose of 1–80 units per injection, in steps of 1 unit, can be administered. With Tresiba 200 units/mL (not available in Luxembourg) a dose of 2–160 units per injection, in steps of 2 units, can be administered. The dose is provided in half the volume of 100 units/mL basal insulin products. The dose counter shows the number of units regardless of strength and no dose conversion should be done when transferring a patient to a new strength. Flexibility in dosing time: On occasions when administration at the same time of the day is not possible, Tresiba allows for flexibility in the timing of insulin administration. A minimum of 8 hours between injections should always be ensured. There is no clinical experience with flexibility in dosing time of Tresiba in children and adolescents. Patients who forget a dose are advised to take it upon discovery and then resume their usual once-daily dosing schedule. Initiation: *Patients with type 2 diabetes mellitus:* The recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. *Patients with type 1 diabetes mellitus:* Tresiba is to be used once daily with mealtime insulin and requires subsequent individual dosage adjustments. Transfer from other insulin medicinal products: Close glucose monitoring is recommended during the transfer and in the following weeks. Doses and timing of concurrent rapid-acting or short-acting insulin products or other concomitant antidiabetic treatment may need to be adjusted. *Patients with type 2 diabetes mellitus:* For patients with type 2 diabetes taking once-daily basal, basal-bolus, premix or self-mixed insulin therapy, changing the basal insulin to Tresiba can be done unit-to-unit based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments. A dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose followed by individual dosage adjustments should be considered when: transferring to Tresiba from twice-daily basal insulin, transferring to Tresiba from insulin glargine (300 units/mL). *Patients with type 1 diabetes mellitus:* For patients with type 1 diabetes a dose reduction of 20% based on the previous basal insulin dose or basal component of a continuous subcutaneous insulin infusion regimen should be considered with subsequent individual dosage adjustments based on the glycaemic response. Use of Tresiba in combination with GLP-1 receptor agonists in patients with type 2 diabetes mellitus: When adding Tresiba to GLP-1 receptor agonists, the recommended daily starting dose is 10 units followed by individual dosage adjustments. When adding GLP-1 receptor agonists to Tresiba, it is recommended to reduce the dose of Tresiba by 20% to minimise the risk of hypoglycaemia. Subsequently, dosage should be adjusted individually. SPECIAL POPULATIONS: Elderly (≥65 years old): Tresiba can be used in elderly. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. Renal and hepatic impairment: Tresiba can be used in renal and hepatic impaired patients. Glucose monitoring is to be intensified and the insulin dose adjusted on an individual basis. Paediatric population: There is no clinical experience with the use of this medicinal product in children below the age of 1 year. This medicinal product can be used in adolescents and children from the age of 1 year. When changing basal insulin to Tresiba, dose reduction of basal and bolus insulin needs to be considered on an individual basis in order to minimise the risk of hypoglycaemia. METHOD OF ADMINISTRATION: Subcutaneous use only. Tresiba must not be administered intravenously as it may result in severe hypoglycaemia. This medicinal product must not be administered intramuscularly as it may change the absorption. This medicinal product must not be used in insulin infusion pumps. Tresiba must not be drawn from the cartridge of the pre-filled pen into a syringe. Tresiba is administered subcutaneously by injection in the thigh, the upper arm or the abdominal wall. Injection sites are always to be rotated within the same region in order to reduce the risk of lipodystrophy. Patients should be instructed to always use a new needle. The re-use of insulin pen needles increases the risk of blocked needles, which may cause under- or overdosing. In the event of blocked needles, patients must follow the instructions described in the instructions for use accompanying the package leaflet. Tresiba 100 units/mL solution for injection in a pre-filled pen: Tresiba comes in a pre-filled pen (FlexTouch) designed to be used with NovoFine® or NovoTwist® injection needles. The 100 units/mL pre-filled pen delivers 1–80 units in steps of 1 unit. **Contraindications:** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: The most frequently reported adverse reaction during treatment is hypoglycaemia. List of adverse reactions: Adverse reactions listed below are based on clinical trial data. *Very common*: hypoglycaemia (may occur if the insulin dose is too high in relation to the insulin requirement. Severe hypoglycaemia may lead to unconsciousness and/or convulsions and may result in temporary or permanent impairment of brain function or even death). *Common*: injection site reactions (including injection site haematoma, pain, haemorrhage, erythema, nodules, swelling, discolouration, pruritus, warmth and injection site mass. These reactions are usually mild and transitory and they normally disappear during continued treatment). *Uncommon:* lipodystrophy (including lipohypertrophy, lipoatrophy. Continuous rotation of the injection site within the particular injection area may help to reduce the risk of developing these reactions), peripheral oedema. *Rare:* hypersensitivity, urticaria. With insulin preparations, allergic reactions may occur. Immediate-type allergic reactions to either insulin itself or the excipients may potentially be life-threatening. With Tresiba, hypersensitivity (manifested with swelling of tongue and lips, diarrhoea, nausea, tiredness and itching) and urticaria were reported rarely. Paediatric population: Tresiba has been administered to children and adolescents up to 18 years of age for the investigation of pharmacokinetic properties. Safety and efficacy have been demonstrated in a long term trial in children aged 1 to less than 18 years. The frequency, type and severity of adverse reactions in the paediatric population do not indicate differences to the experience in the general diabetes population. Other special populations: Based on results from clinical trials, the frequency, type and severity of adverse reactions observed in elderly and in patients with renal or hepatic impairment do not indicate any differences to the broader experience in the general population. Reporting of suspected adverse reactions: Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Direction de la Santé - www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **Way of delivery**: medical prescription. **Marketing Authorisation (MA) holder:** Novo Nordisk A/S, Bagsvaerd, Denmark. **MA numbers:** EU/1/12/807/004 (5 prefilled pen). **Date of revision of the text:** 11/2018.

Tresiba®, FlexTouch®, NovoFine® and NovoTwist® are registered trademark owned by Novo Nordisk A/S, Denmark

1. Tresiba® (summary of product characteristics). **2.** Lane W, Bailey TS, Gerety G, et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 1 Diabetes: The SWITCH 1 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017;318(1):33-44. **3.** Wysham C, Bhargava A et al. Effect of Insulin Degludec vs Insulin Glargine U100 on Hypoglycemia in Patients With Type 2 Diabetes. The SWITCH 2 Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2017; 318(1):45-56. *SWITCH 1 and SWITCH 2 are double-blind, randomized, crossover non-inferiority trials to evaluate hypo rates of insulin degludec vs insulin glargine U100 (n=501 and 721 respectively).* **4.** Marso SP, McGuire DK et al. Efficacy and Safety of Degludec versus Glargine in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2017; 377:723-732. *DEVOTE is a head-to-head, phase 3b, multicenter, international, randomised, double-blind, event-driven, cardiovascular outcomes trial (CVOT) to evaluate the CV safety of insulin degludec vs glargine U100 as well as risk of severe hypoglycaemia in 7637 patients with type 2 diabetes at high risk of CV events.*

T1DM: type 1 diabetes mellitus; T2DM: type 2 diabetes mellitus.

* A minimum of 8 hours between injections should always be ensured

Edito

Une crise sanitaire sans précédent: le gouvernement unit ses forces avec les professionnels de santé

©SIP/Yves Kortum

La crise sanitaire provoquée par le virus SARS-COV-2 à l'origine de la maladie COVID-19, a mis tous les acteurs de notre système de santé, patients, professionnels de la santé et décideurs politiques, devant des défis inégalés. Cette crise nous demande des efforts communs afin de mettre en place tous les moyens requis pour protéger la santé de nos citoyens et pour endiguer la propagation du virus de manière durable.

Les professionnels de la santé ont été obligés de prendre, dans l'urgence, des mesures d'organisation et de gestion particulières afin de prodiguer les meilleurs soins possibles dans des circonstances souvent très difficiles. Beaucoup de flexibilité est de mise pour faire face aux besoins intensifs en soins et en ressources médico-soignantes supplémentaires nécessaires pour traiter un patient COVID tout en assurant une séparation nette entre patients COVID et patients non-COVID.

En même temps, les patients non-COVID doivent également bénéficier d'une prise en charge adéquate. Personne ne doit être laissé pour compte et les compétences professionnelles qui sont en place doivent être utilisées à bon escient.

Les professionnels de santé sont les acteurs clés pour contribuer à contenir l'évolution de la pandémie.

Vos compétences et votre engagement sont indispensables à la réussite de notre politique de lutte contre le COVID-19.

Je souhaite exprimer toute ma reconnaissance aux médecins, aux pharmaciens et aux soignants qui, en première ligne, s'engagent quotidiennement avec un courage exceptionnel.

Paulette Lenert
Ministre de la Santé

Colophon en page 42

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

Sommaire

8

COVID-19 .....

Galerie d'honneur... notre hommage à tous ceux qui, depuis plusieurs semaines, se donnent sans relâche, sur le pont face à la tempête COVID-19.

14

MANAGEMENT .....

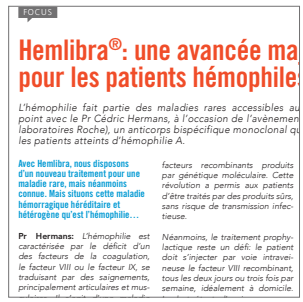
Réorganisation d'un cabinet d'ophtalmologie et d'un service hospitalier d'ophtalmologie en contexte d'épidémie Covid-19.

18

RECHERCHE .....

Soutenir la médecine translationnelle en renforçant les capacités: EATRIS-Plus démarre

20


FOCUS

Hemlibra®: une avancée ma
pour les patients hémophile

L'hémophilie fait partie des maladies rares accessibles au point avec le Pr Cédric Hermans, à l'occasion de l'avènemen laboratoires Roche), un anticorps bispécifique monoclonal qu les patients atteints d'hémophilie A.

Avec Hemlibra, nous disposons d'un nouveau traitement pour une maladie rare, mais néanmoins connue. Mais situons cette maladie hémorragique héréditaire et hétérogène qu'est l'hémophilie…

Pr Hermans: L'hémophilie est caractérisée par le déficit d'un des facteurs de la coagulation, le facteur VIII ou le facteur IX, se traduisant par des saignements, principalement articulaires et mus-

facteurs recombinants produits par génétique moléculaire. Cette révolution a permis aux patients d'être traités par des produits sûrs, sans risque de transmission infectieuse.

Néanmoins, le traitement prophylactique reste un défi: le patient doit s'injecter par voie intraveineuse le facteur VIII recombinant, tous les deux jours ou trois fois par semaine, idéalement à domicile.

FOCUS .....

Hemlibra®: une avancée majeure pour les patients hémophiles

24

CONGRESS .....

Together with World Congress of Cardiology. Quatre études phares présentées en mode «virtuel».

34

HISTOIRE DE LA MÉDECINE .....

A quels Saints se vouer

41

CONCOURS .....

A gagner ce mois-ci: des exemplaires de Le navire Arthur de Gérard Macé, et des bons cadeau au Salon Antonini de Dudelange.

42

CARTOON .....

C'est Eric Mertens qui le dit...

Photo de couverture: Paul Foguenne

Abonnez-vous à notre page **Facebook**

@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

Worldline
SIX
Payment Services
UN SEUL TERMINAL
DE PAIEMENT
POUR VOTRE
CABINET MÉDICAL
Grâce à sa gamme de terminaux multi-comptes, Worldline/SIX Payment Services permet désormais à plusieurs médecins de partager le même terminal de paiement et de tenir des comptabilités séparées.
Pour plus d'informations, contactez-nous au +352 355 66 444 ou commercial.lux@six-payment-services.com.
worldline.com
six-payment-services.com
VISA
V PAY
mastercard
maestro
AMERICAN EXPRESS
Diners Club INTERNATIONAL
DISCOVER
JCB
UnionPay
支付宝 ALIPAY
微信支付 WeChat Pay
Bancontact

Galerie d'honneur

Une partie du pays est à l'arrêt, le temps semble figé. Le confinement des uns est le respect silencieux du dévouement des autres. Depuis plusieurs semaines, les autorités, les professionnels, les bénévoles font front, sans relâche.

Par cette galerie d'honneur, l'équipe de *Semper Luxembourg* a voulu s'associer à l'hommage justifié que la population rend quotidiennement à tous ceux qui, depuis plusieurs semaines, se donnent sans relâche, sur le pont face à la tempête COVID-19.

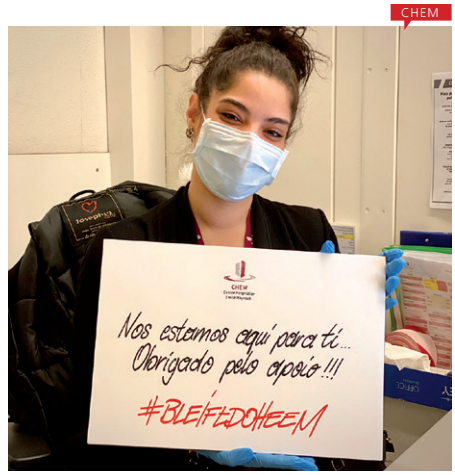
A travers vous, médecins, paramédicaux, pharmaciens, administratifs, logisticiens, responsables politiques, à qui nous dédions ces pages, c'est tout un pays que nous saluons, un pays qui a su coordonner toutes ses forces vives pour mettre en place une stratégie de test, de diagnostic et de suivi que l'on peut considérer comme un modèle.

Un pays qui n'a pas à rougir de sa prise en charge de la pandémie, ni de sa solidarité avec ses voisins, dans un réel esprit européen, un pays qui prend ses responsabilités, sans effets de manche, simplement, mais surtout efficacement.

Dr Eric Mertens, pour toute l'équipe de Semper Luxembourg

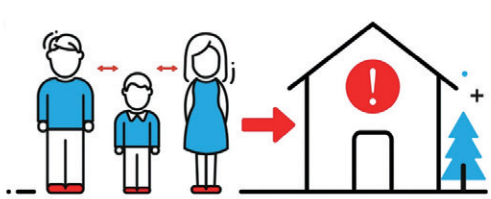
CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

CHEM



CHEM

HOPITAUX ROBERT SCHUMAN



CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

Merci aussi au Luxemburger Wort, qui a ouvert ses espaces publicitaires en ligne pour aider le Luxembourg - ici avec notre magazine partenaire ***Letz be healthy.***

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

ZITHAKLINIK

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

CHEM

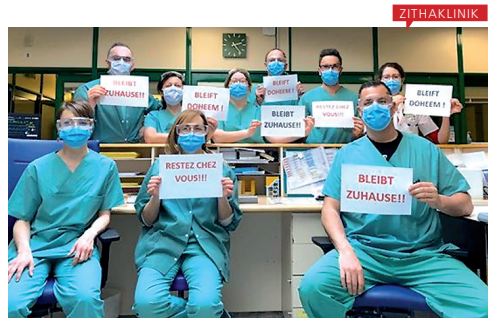
CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

MINISTÈRE DE LA SANTÉ

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

HOPITAUX ROBERT SCHUMAN

ZITHAKLINIK



CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

HOPITAUX ROBERT SCHUMAN

CHEM

Coup de chapeau aussi aux pharmaciens et aux logisticiens qui ont rapidement intégré les mesures de barrière et assuré le maintien de l'approvisionnement des pharmacies du pays.

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

MINISTÈRE DE LA SANTÉ

HOPITAUX ROBERT SCHUMAN

CHEM

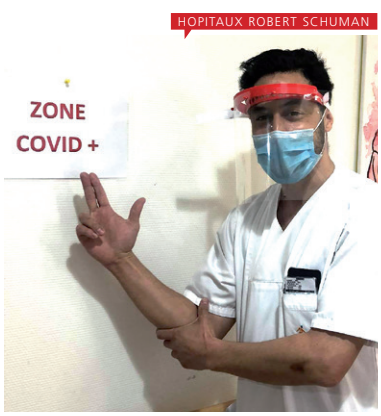
HOPITAUX ROBERT SCHUMAN

CHEM

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

CENTRE HOSPITALIER DE LUXEMBOURG

HOPITAUX ROBERT SCHUMAN



Nous tenons à remercier les services de communication du Ministère de la Santé, du CHL, du CHEM et des Hôpitaux Robert Schuman pour leur participation active. Nous remercions aussi tout particulièrement aussi Paul Foguenne, chargé de communication multimédia au CHL, pour nous avoir autorisé à utiliser une de ses remarquables photographies en couverture de ce numéro.

COVID-19: s'organiser à l'hôpital, s'organiser en ville

Expérience des Drs Emilie Costantini et Xavier Ricaud, ophtalmologues aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et dans deux cabinets privés.

...A LIRE EN PAGE 14

Votre partenaire en formation continue

AstraZeneca

Les Centres de Soins Avancés, c'est quoi ?

Les centres de soins avancés (CSA) sont des centres de traitement et de diagnostic ambulants répondant à l'objectif essentiel d'éviter tout contact entre patients qui présentent des symptômes du COVID-19 et les autres patients.

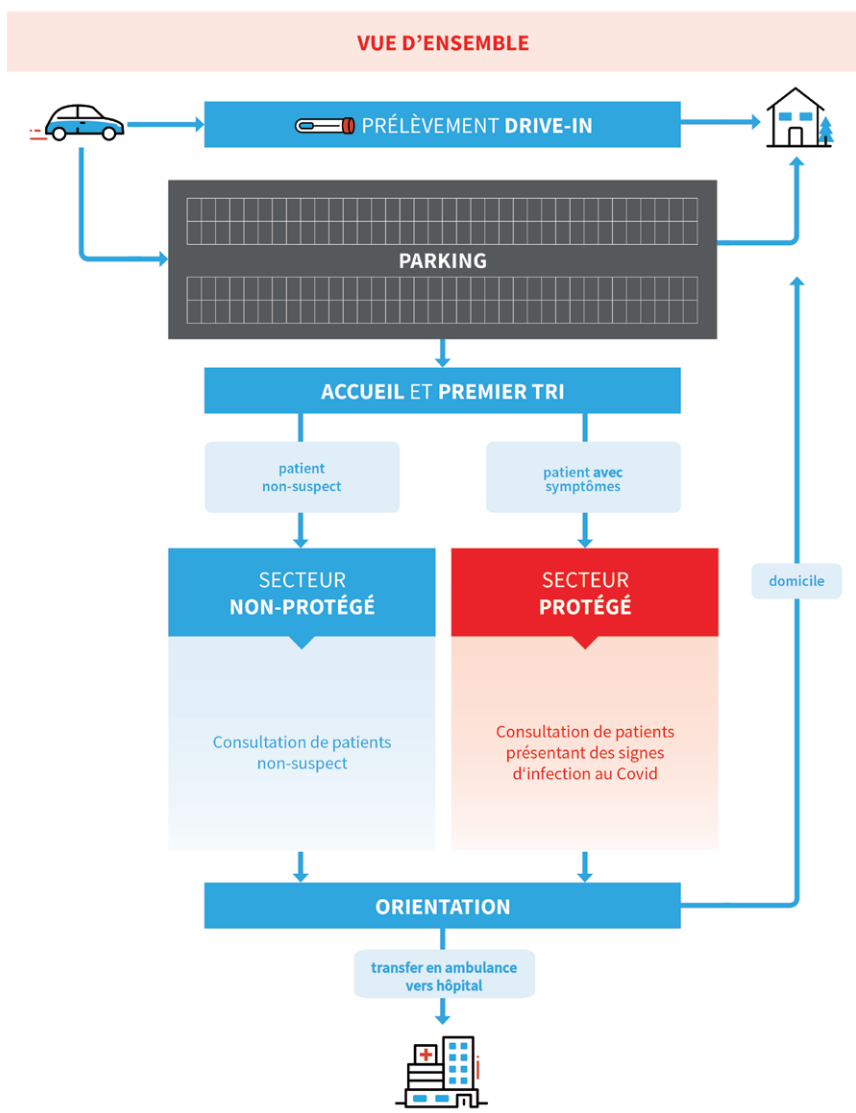
Ces nouvelles structures sont donc conçues de façon à fonctionner par deux filières de consultations strictement séparées – la première est aménagée pour accueillir des patients présentant des signes d'infection du virus COVID-19, la deuxième permet d'accueillir des patients qui se présentent au centre sans signe d'infection du virus COVID-19.

Les patients sont triés dès leur arrivée au CSA. À l'accueil, ils sont dirigés soit vers la filière protégée COVID-19, soit vers la filière de médecine générale et se retrouvent dans des salles d'attente séparées. Leurs données sont enregistrées par des services administratifs distincts et ils sont alors accueillis par une infirmière qui s'occupe de la première anamnèse. Un examen clinique est ensuite effectué par un médecin équipé du matériel de protection adéquat.

Les patients dont le médecin présume une infection au COVID-19, sont testés sur place. En fonction de leur état de santé, ils peuvent rentrer à leur domicile pour l'auto-isolement (éventuel) jusqu'à l'obtention du résultat, soit ils sont transférés vers une structure hospitalière dans une ambulance spécialement équipée, si leur état de santé le nécessite. La consultation dans un CSA n'est pas payante: le patient devra se munir de sa carte CNS et d'une pièce d'identité.

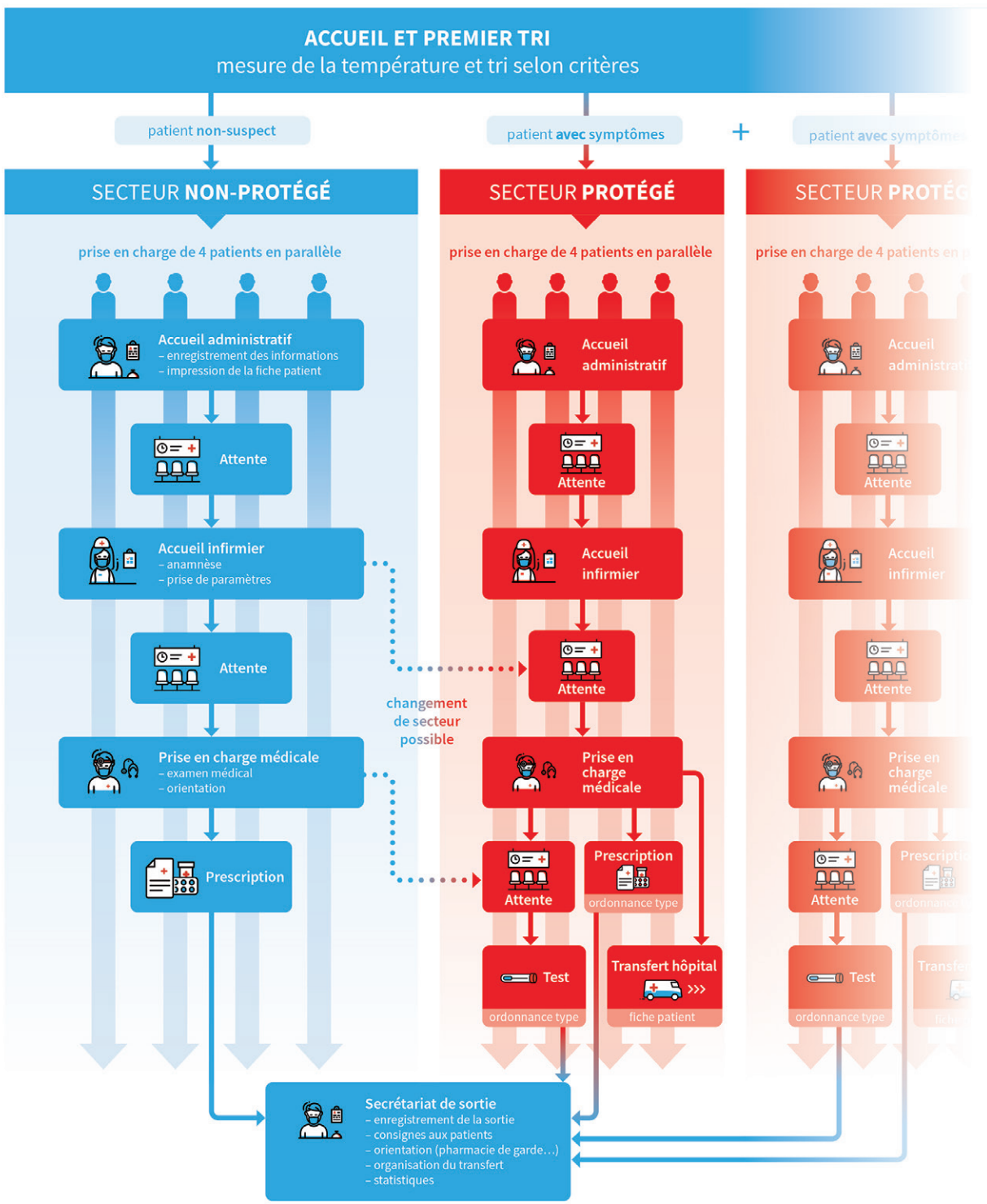
4 CSA sont actuellement opérationnels sur le territoire luxembourgeois entre 8h et 20h, 7j/7 sur les sites suivants:

- Luxembourg-Ville: Luxexpo
- Esch/Belval: Rockhal
- Ettelbruck: Däichhal
- Grevenmacher: Centre culturel ■



DÉPLOIEMENT D'UN **CENTRE DE SOINS AVANCÉS**

MONTÉE EN PUISSANCE



Réorganisation d'un cabinet d'ophtalmologie et d'un service hospitalier d'ophtalmologie en contexte d'épidémie Covid-19

Face à l'épidémie de Covid-19, l'ophtalmologie se réserve aux vraies urgences et au suivi des pathologies qui entraineraient une perte de vision en cas de non-continuité des soins. Dans ce contexte, la téléconsultation et les mesures de protection des patients et du personnel sont de rigueur. Les Drs Emilie Costantini et Xavier Ricaud, ophtalmologues aux Hôpitaux Robert Schuman (HRS) et dans deux cabinets privés, abordent avec nous le sujet.

Céline Buldgen

Pour protéger la population dans le cadre de la lutte contre le Covid-19, le règlement grand-ducal du 18 mars 2020: Art 3 (6) précise: «*Les activités exercées en cabinet libéral relevant de la loi du 29 avril 1983 concernant l'exercice des professions de médecin, de médecin-dentiste et de médecin-vétérinaire ainsi que celles relevant de la loi du 26 mars 1992 sur l'exercice et la revalorisation de certaines professions de santé sont réduites aux problèmes de santé les plus sévères et/ou urgents.*».

Dans les cabinet médicaux, toute activité médicale non urgente est reportée. Les consultations des patients se font en première intention par voie de télémédecine, pour pouvoir conseiller aux patients les démarches à suivre (ordonnances de médicaments, examens complémentaires, avis auprès d'autres médecins). Ainsi, un nouvel acte C45 intitulé «Téléconsultation dans le cadre de l'épidémie COVID-19» a été créé le 16 mars 2020 et sera pris en charge par la CNS. Ce nouvel acte de nomenclature comprend également l'établissement de prescriptions médicales ou de déclarations d'incapacité de travail. Les médecins sont dès lors encouragés à favoriser la téléconsultation. Il existe différents système de téléconsultation dont la plateforme e-Consult, créée par l'Agence e-Santé Luxembourg. Elle est simple, sécurisée et permet aux patients et à leurs médecins de planifier une téléconsultation qui peut se dérouler soit par audio soit par vidéo. A la fin de la consultation, e-Consult envoie automatiquement toutes les informations nécessaires pour le suivi du patient malade (par exemples: pharmacie, laboratoire, Centre de soins avancés).

En vue d'assurer le suivi des patients et les urgences médicales:

- mise en place d'une permanence par téléphone ou par e-mail pour répondre aux demandes des patients,
- mise en place de téléconsultations pour orienter les urgences et faciliter le renouvellement d'ordonnances des patients chroniques,
- lorsque cela est indispensable, les patients sont reçus au cabinet médical.

Dans la polyclinique et au bloc ophtalmologique des Hôpitaux Robert Schuman, toute activité médicale non urgente est reportée.

Dr Emilie Costantini: «*En cas d'urgence, les patients contacteront prioritairement le secrétariat de leur ophtalmologue habituel. Si ce dernier n'est pas disponible, ils pourront toujours composer le 112 pour contacter l'ophtalmologue de garde*». *Les interventions chirurgicales programmées sont également reportées (cataractes, strabismes, chirurgie des paupières…). Seules sont maintenues les chirurgies urgentes (plaie de l'oeil, décollement de rétine, glaucome non contrôlé et injections intra-vitréennes). Lors de la reprise des activités, les délais d'attente pour les interventions chirurgicales vont automatiquement être rallongés.*

La plupart du personnel soignant de la policlinique a été réaffecté dans les unités des Hôpitaux Robert Schuman où il y a besoin de plus de main-d'oeuvre (par exemples: unités d'hospitalisation, tentes de tri à l'entrée de l'hôpital, etc.).

Les Hôpitaux Robert Schuman ont mis en place un système de téléconsultation permettant de faire le tri des

Les société savantes d'ophtalmologie française (SFO) et allemande (DOG) ont émis des recommandations pour le suivi des patients pendant la pandémie.

Certaines pathologies nécessitent un suivi malgré l'épidémie de SARS-CoV-2, par exemple:

- un glaucome non contrôlé: il est souhaitable de contrôler la pression intraoculaire des patients les plus à risque (jeunes, monophtalmes…),
- les injections intra-vitréenes pour les DMLA actives ou les complications de la myopie forte. En cas d'oedème maculaire diabétique ou après occlusion veineuse, un report d'un traitement ne met généralement pas en péril le pronostic fonctionnel et pourra être rattrapé dans le grande majorité des cas.

Dans tous les cas, le rapport bénéfice/risque devra être évalué pour chaque situation.

«Le contexte actuel montre la nécessité de favoriser à l'avenir, au Luxembourg, le regroupement de plusieurs ophtalmologues au sein d'un même cabinet médical. Les avantages en termes de continuité des soins, de prise en charge des urgences et d'accès à du matériel de pointe seraient considérables.»
Dr Xavier Ricaud

urgences et le suivi à domicile de patients infectés par le coronavirus.
Tous les ophtalmologues de la policlinique sont donc mobilisés - comme tous les autres médecins travaillant aux HRS - pour aider à cette prise en charge des patients.

La réorganisation en pratique de ville

En médecine de ville, comme à l'hôpital, l'heure est à la réorganisation, comme en témoigne le Dr Ricaud: *«Dans notre Centre d'Ophtalmologie situé Place de l'Etoile, nous sommes passés de 5 médecins avec des consultations 6/7j à 3 consultations par semaine que se répartissent les médecins du cabinet, pour recevoir les urgences et les consultations indispensables. Seule une secrétaire est toujours en activité, les autres employés ont été mis au chômage partiel. Tous les patients qui avaient des rendez-vous de consultation programmés ou une chirurgie réfractive au laser ont été contactés afin de déplacer leur rendez-vous ou sont inscrits sur une liste d'attente. Afin de répondre à la demande des patients à la fin de l'épidémie, le nombre de consultations sera augmenté. Il est prévu notamment d'ouvrir des plages-horaires le week-end. Nous espérons un retour à la normale un mois après la réouverture totale de notre cabinet. On voit clairement aujourd'hui que les patients consultent uniquement en urgence.»*

La téléconsultation en ophtalmologie ne peut pas s'adresser aux patients:

- ayant besoin de faire une acuité visuelle (le renouvellement des ordonnances de lunettes ou lentilles de contact est uniquement réalisé pour les cas urgents),
- ayant besoin d'une prise de tension oculaire (hypertonie oculaire, glaucome),
- ayant besoin d'un fond d'œil.

Des mesures de protection renforcées

Au Centre d'Ophtalmologie des Drs Costantini et Ricaud, un certain nombre de mesures ont été prises pour éviter la propagation du Covid-19.

• Pour protéger les patients:

- un seul patient par salle d'attente (les patients sont répartis dans les trois salles d'attente),
- un marquage au sol pour délimiter les distances de sécurité à respecter,
- chaque demi journée, un bureau de consultation différent est utilisé,
- la porte d'entrée du cabinet reste ouverte pour éviter de toucher la poignée,
- nettoyage des appareils et des surfaces : un double nettoyage est effectué entre chaque patient,
- un lavage des mains ou une désinfection au gel hydro-alcoolique est recommandé au patient,
- des masques distribués par le ministère de la Santé sont portés par les médecins et le personnel,
- les paiements en espèces sont évités, les journaux ont été retirés des salles d'attente
- l'actualisation du site Internet permet d'informer les patients de l'instauration des nouvelles procédures.

«Nous ne disposons pas assez de masques pour pouvoir en proposer aux patients qui viennent en consultation au cabinet. D'ailleurs, le ministère de la Santé n'a émis aucune recommandation dans ce sens. En revanche, à la polyclinique ophtalmologique des Hôpitaux Robert Schuman, les patients portent un masque. Par ailleurs,

nous ne disposerons pas d'une quantité suffisante de gel hydroalcoolique ni de lingettes désinfectantes si la situation devait encore perdurer pendant plusieurs mois. Comme tout le monde, nous sommes inquiets au vu des ruptures de stocks auquel notre pays est confronté actuellement.», souligne le Dr Ricaud.

• Pour protéger les employés/médecins:

- mise en place d'hygiaphones au secrétariat,
- gants et masques pour les employés, pas de bijoux, cheveux attachés,
- pas de contact direct avec les patients, les documents (carte de caisse de maladie, etc. sont présentés à travers une vitre),
- des parois de protection anti-projections ont été installées sur les appareils d'examen,
- désinfections régulière des surfaces et des sols.

Dr Ricaud: *«Pour notre cabinet, l'installation de ces mesures de protection des patients et du personnel, ainsi que l'annulation des rendez-vous non urgents représentent un réel coût financier. Pour l'instant, nous ne savons pas encore de quelle manière l'état luxembourgeois pourrait aider financièrement les cabinets médicaux.»*

Les recommandations générales sont également appliquées:

- respect d'une distance de 2 mètres entre les personnes,
- les accompagnants ne sont pas admis dans le cabinet, ils doivent rester dehors,
- l'accès aux cabinet est absolument interdit à toute personne ayant de la fièvre ou une infection respiratoire,
- l'accès au cabinet est déconseillé aux patients de 70 ans et plus ou de moins de 16 ans (sauf motif impératif).
- ne pas serrer les mains.

La téléconsultation a-t-elle un avenir en pratique courante ?

À l'heure actuelle, impossible de savoir si l'acte C45 intitulé «Téléconsultation dans le cadre de l'épidémie COVID-19» restera en vigueur après l'épidémie de Covid-19. La mise en place d'un système de téléconsultation en pratique courante chez les ophtalmologues pourrait toutefois comporter plusieurs avantages. Dr Ricaud: *«Il permettrait d'éviter, dans certains cas précis, les déplacements inutiles des patients, et en particulier ceux des sujets âgés. De plus, la collaboration entre les ophtalmologues et les médecins généralistes ou urgentistes pourrait être optimisée. En présence du patient, le médecin généraliste ou urgentiste aurait ainsi la possibilité de demander un avis ophtalmique rapidement si il émet des doutes quant à son diagnostic. La téléconsultation en ophtalmologie aurait également sa place dans les suivis post-opératoires simples. Nous pourrions par exemple organiser deux consultations au cabinet et une séance de téléconsultation. Deux autres indications possibles seraient l'analyse d'examens ophtalmologiques réalisés pendant une hospitalisation (champ visuel, examen de la rétine…) ou encore des avis ophtalmiques de patients suivi pour certaines pathologies chroniques (diabétique, par exemple) à la policlinique.».* ■

Sources:
- Interview des Drs Emilie Costantini et Xavier Ricaud, ophtalmologues.
- https://cns.public.lu/fr/professionnels-sante/medecins/teleconsultation-covid.html
- https://cns.public.lu/fr/actualites/2020/eConsult.html

Symbicort® Turbohaler® 160/4,5µg/dose	Prix public	Remboursement
120 doses	33,36€	100%
60 doses	**29,23€**	**100%**

#

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

un usage correct du Symbicort Turbohaler : L'inhalateur est actionné par le flux inspiratoire ce qui signifie que, lorsque le patient inhale à travers l'embout buccal, la substance suivra la direction de l'air inspiré dans les voies respiratoires. **N.B.** : Il est important de donner au patient les instructions suivantes : - lire attentivement le mode d'emploi dans la notice accompagnant chaque inhalateur Symbicort Turbohaler ; - inspirer avec force et profondeur à travers l'embout buccal afin d'assurer une délivrance optimale de la dose au niveau des poumons ; - ne jamais expirer dans l'embout buccal ; - replacer le couvercle de l'inhalateur Symbicort Turbohaler après utilisation ; - se rincer la bouche avec de l'eau après avoir inhalé la dose d'entretien afin de minimiser le risque de développer du muguet dans l'oropharynx. En cas de muguet dans l'oropharynx, les patients doivent également se rincer la bouche avec de l'eau après les inhalations supplémentaires pour le traitement des symptômes. Il est possible que le patient ne perçoive ni ne sente le goût du médicament lorsqu'il utilise l'inhalateur Symbicort Turbohaler, cela s'explique par la faible quantité de substance inhalée. **4.3. Contre-indications**: Hypersensibilité aux substances actives ou à l'excipient mentionné à la rubrique 'Liste des excipients' du RCP (le lactose, qui contient de faibles quantités de protéines lactiques). **4.4. Effets indésirables:** Comme Symbicort contient à la fois du budésonide et du formotérol, il peut se produire des effets indésirables de même nature que ceux qui ont été rapportés pour chacun de ces composants. On n'a pas rapporté d'augmentation de ces effets indésirables suite à l'administration simultanée de ces deux composants. Les effets indésirables les plus fréquents liés au médicament sont les effets indésirables pharmacologiquement prévisibles d'un agoniste β_2-adrénergique, tels que tremblements et palpitations. Ils sont relativement légers et disparaissent en général après quelques jours de traitement. Les effets indésirables associés au budésonide ou au formotérol sont repris ci-dessous, classés par classe d'organes et selon leur fréquence. Les fréquences des effets indésirables sont répertoriées comme suit: très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). **Tableau 1 Classe de systèmes d'organes - Fréquence - Effets indésirables**. Infections et infestations - Fréquent: Infections par candida au niveau de l'oropharynx, Pneumonie (chez les patients atteints de BPCO). Affections du système immunitaire - Rare: Réactions d'hypersensibilité immédiate et retardée, par exemple exanthème, urticaire, prurit, dermatite, angioedème et réaction anaphylactique. Affections endocriniennes - Très rare: Syndrome de Cushing, suppression surrénale, retard de croissance, diminution de la densité minérale osseuse. Troubles du métabolisme et de la nutrition - Rare: Hypokaliémie; Très rare: Hyperglycémie. Affections psychiatriques - Peu fréquent: Agressivité, hyperactivité psychomotrice, anxiété, troubles du sommeil; Très rare: Dépression, changements du comportement (principalement chez les enfants). Affections du système nerveux - Fréquent: Maux de tête, tremblements; Peu fréquent: Vertiges; Très rare: Troubles gustatifs. Affections oculaires - Peu fréquent: Vision floue (voir également rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP); Très rare: Cataracte et glaucomes. Affections cardiaques - Fréquent: Palpitations; Peu fréquent: Tachycardie; Rare: Arythmies cardiaques, comme une fibrillation auriculaire, une tachycardie supraventriculaire, des extrasystoles; Très rare: Angine de poitrine, allongement de l'intervalle QTc. Affections vasculaires - Très rare: Tension instable. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales - Fréquent: Légère irritation de la gorge, toux, voix rauque; Rare: Bronchospasme. Affections gastrointestinales - Peu fréquent: Nausées. Affections de la peau et du tissu sous-cutané - Peu fréquent: Ecchymoses. Affections musculo-squelettiques et systémiques - Peu fréquent: Crampes musculaires. L'infection par candida au niveau de l'oropharynx est due à la déposition du médicament. Conseiller au patient de se rincer la bouche avec de l'eau après chaque dose d'entretien minimisera le risque. Les candidoses oropharyngées répondent généralement au traitement antifongique topique sans qu'il ne soit nécessaire d'interrompre la corticothérapie inhalée. Si un muguet se développe au niveau de l'oropharynx, les patients doivent aussi rincer leur bouche avec de l'eau après les inhalations « à la demande ». Comme avec d'autres traitements par inhalation, un bronchospasme paradoxal peut se produire très rarement, affectant moins d'une personne sur 10 000, avec une augmentation immédiate du "wheezing" (respiration difficile avec bruit sifflant) et de l'essoufflement après l'inhalation. Le bronchospasme paradoxal répond à un bronchodilatateur inhalé à action rapide et doit être traité immédiatement. Symbicort doit être arrêté immédiatement, le patient doit être réévalué et si nécessaire, un traitement alternatif doit être instauré (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Des effets systémiques des corticostéroïdes inhalés peuvent se produire, principalement lorsque des doses élevées sont prescrites pendant de longues périodes. Ces effets apparaîtront probablement beaucoup moins souvent lors d'un traitement par inhalation que lors d'une corticothérapie orale. Les effets systémiques possibles sont : syndrome de Cushing, caractéristiques cushingoïdes, suppression de la fonction des glandes surrénales, ralentissement de la croissance chez les enfants et les adolescents, diminution de la densité minérale des os, cataracte et glaucome. Une augmentation de la sensibilité aux infections et un trouble de la capacité à s'adapter au stress peuvent aussi se produire. Les effets sont probablement dépendants de la dose, du temps d'exposition, de l'exposition concomitante et antérieure aux stéroïdes et de la sensibilité individuelle. Un traitement par agonistes β_2-adrénergiques peut se traduire par une augmentation des taux d'insuline, des acides gras libres, du glycérol, et des corps cétoniques dans le sang. Population pédiatrique Il est recommandé de contrôler régulièrement la taille des enfants traités à long terme par des corticostéroïdes à inhaler (voir rubrique 'Mises en garde spéciales et précautions d'emploi' du RCP). Déclaration des effets indésirables suspectés La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via: **Belgique**: Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - Division Vigilance; EUROSTATION II; Place Victor Horta, 40/ 40; B-1060 Bruxelles; Site internet: www.afmps.be; e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be. **Luxembourg**: Direction de la Santé – Division de la Pharmacie et des Médicaments, Villa Louvigny – Allée Marconi, L-2120 Luxembourg; Site internet : http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html. **5. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: AstraZeneca nv/sa, Alfons Gossetlaan 40 boîte 201, 1702 Groot-Bijgaarden, Belgique; Tel. +32 (0)2/370 48 11. **6. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE:** BE220534. **7. STATUT LEGAL DE DELIVRANCE**: Médicament soumis à prescription médicale. **8. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**: Date de mise à jour du texte : 07/2019. Date de l'approbation du texte : 07/2019.

RÉFÉRENCES: 1. SmPC Symbicort® 160/4.5 TBH, latest version. **2.** Adapted from GINA 2019 https://ginasthma.org, last visit 17/02/2020.

* Une dose faible d'ICS-formotérol est le traitement de secours préféré pour les patients ayant une prescription en traitement d'entretien et de secours.

CNS-LU liste positive website - www.cns.lu - 17/02/2020

NS ID LU-0150-Revision date 02/2020-LB - Local code 296

AstraZeneca

Soutenir la médecine translationnelle en renforçant les capacités: EATRIS-Plus démarre

Le Luxembourg Institute of Health (LIH) et l'Integrated Biobank of Luxembourg (IBBL) rejoignent le consortium de «EATRIS-Plus», un prestigieux nouveau projet européen financé par le programme de la Commission Européenne «Horizon 2020». L'étude, qui a officiellement démarré en février 2020, vise à faciliter l'accès aux capacités académiques, à l'expertise, aux technologies et aux services nécessaires afin de soutenir la traduction de découvertes biomédicales en nouvelles thérapies et interventions médicales.

Cette étude hautement collaborative et multisectorielle s'appuiera sur l'infrastructure de recherche existante «EATRIS» pour élargir la gamme d'outils et de services offerts à la communauté scientifique, pour améliorer sa portée internationale et sa durabilité à long terme et pour renforcer les collaborations avec l'industrie, avec le but ultime de faire progresser la médecine personnalisée.

La médecine personnalisée repose sur l'utilisation de tests monitorant des biomarqueurs spécifiques, qui fournissent des informations précieuses sur l'état de santé d'un patient. En effet, les biomarqueurs peuvent aider à évaluer la probabilité qu'un patient développe une maladie, à la diagnostiquer, à évaluer sa gravité et sa progression, ainsi qu'à déterminer les stratégies thérapeutiques les plus précises et surveiller la réponse du patient au traitement. Cependant, avant que les biomarqueurs puissent être utilisés efficacement dans le milieu clinique, ils doivent être validés et leur robustesse confirmée lors des études précliniques. De plus, le manque de compréhension de la relation entre les différents types de biomarqueurs et le manque de valeurs de référence de contrôle fiables pour ces biomarqueurs chez les individus sains constituent des obstacles supplémentaires à la mise en œuvre de la médecine personnalisée. Pour aider les scientifiques dans cette phase délicate de traduction des résultats de recherche en applications médicales tangibles, l'Infrastructure Européenne pour la Médecine Translationnelle (*European Infrastructure for Translational Medicine* - EATRIS) a été créée en 2014. En tant qu'infrastructure de recherche, EATRIS donne accès aux services, aux technologies et à l'expertise de laboratoire, clinique, industrielle, juridique et réglementaire aux universités, à l'industrie et aux associations de patients, afin d'aider les chercheurs à réduire le risque associé aux premiers stades du développement de médicaments ou de biomarqueurs.

Objectifs

S'appuyant sur le succès de l'initiative EATRIS, le nouveau projet EATRIS-Plus, qui a démarré à la mi-février, vise à augmenter l'offre de services, les ressources et les capacités de l'infrastructure afin de continuer à répondre aux besoins de recherche en médecine personnalisée et translationnelle. Plus précisément, sur sa durée de quatre

> «EATRIS-Plus est le deuxième projet Horizon 2020 à avoir démarré cette année pour les deux instituts.»

ans, EATRIS-Plus cherche à consolider les capacités d'EATRIS pour mieux servir les universités et l'industrie; à renforcer davantage la viabilité sur le long terme du modèle financier d'EATRIS; à favoriser l'autonomisation des patients en les incluant activement dans les opérations de l'infrastructure; et à élargir les partenariats stratégiques avec les parties prenantes concernées. Ces objectifs seront atteints grâce à neuf lots de travaux, les trois premiers étant entièrement consacrés au développement d'une gamme d'outils et de ressources de support. Ceux-ci comprendront une «boîte à outils» contenant tous les éléments (tels que des lignes directrices, des documents de référence, des outils d'analyse de données, etc.) nécessaires pour mener les activités de recherche pour identifier des biomarqueurs diagnostiques et prédictifs basés sur des approches «multi-omiques», intégrant des technologies de transcriptomique, de génomique et de protéomique. Cette boîte à outils «multi-omique» sera développée et testée en Tchéquie sur une cohorte déjà établie de 1 000 individus en bonne santé. Un cadre opérationnel pour soutenir la coopération à long terme entre les universités et l'industrie sera également conçu.

Dans le contexte du projet, le *Luxembourg Institute of Health* (LIH) et sa biobanque IBBL seront impliqués dans toutes les activités prévues, et en particulier dans le lot de travail 3, pour lequel IBBL dirigera une tâche spécifique axée sur la mise en œuvre d'une évaluation «intra-laboratoire» de la performance du traitement des échantillons biologiques, en s'appuyant sur son expertise reconnue dans le développement de programmes de contrôle qualité externe (*Proficiency Testing* – PT). Cette tâche vise à s'assurer que les échantillons sont adaptés aux fins des analyses «omiques» en aval et permettra la comparaison des performances du traitement d'échantillons entre les différents laboratoires. EATRIS-Plus est le deuxième projet Horizon 2020 à avoir démarré cette année pour les deux instituts. Cela montre leur engagement à renforcer la visibilité et la réputation internationale de la communauté scientifique luxembourgeoise en tant que centre d'excellence en médecine translationnelle et transversale.

EATRIS Plus, qui a démarré le 13 février à Lisbonne (Portugal), dispose d'un consortium hautement interdisciplinaire de 19 partenaires de 16 pays européens, issus du monde universitaire, de l'industrie ainsi que d'associations de patients. Le projet est financé dans le cadre du programme Horizon 2020 «Développement et durabilité à long terme de nouvelles infrastructures de recherche paneuropéennes» (*Development and long-term sustainability of new pan-European research infrastructures* - H2020-INFRADEV-2018-2020), sous la thématique «Soutien individuel à l'ESFRI et à d'autres infrastructures de recherche de classe mondiale» *(Individual support to ESFRI and other world-class research infrastructures* - INFRADEV-03-2018-2019). Le projet dispose d'un budget d'EUR 5 million sur une durée de quatre ans. ■

This project has received funding from the European Union's Horizon 2020 research and innovation programme under grant agreement No 871096

Assurer une éthique de recherche

Le projet EATRIS-Plus s'appuiera sur la participation de volontaires en bonne santé pour le développement de la boîte à outils «multi-omique», ainsi que sur l'utilisation d'échantillons biologiques humains et des données associées. Ces aspects comportent des considérations éthiques qui doivent être monitorées et abordées selon la réglementation de l'Union Européenne et des pays membres.
C'est pour cela qu'un Comité d'Ethique a été mis en place dans le cadre de l'étude. En effet, le rôle de ce comité sera d'examiner les aspects éthiques liés à l'utilisation du matériel biologique, aux formulaires de consentement éclairé des participants et aux informations sensibles traitées dans le contexte du projet. A cet égard, un représentant de chaque pays impliqué dans l'analyse des échantillons et dans le traitement des données (notamment la Tchéquie, le Luxembourg, l'Espagne, les Pays-Bas, la Suède et la Finlande) a été désigné pour s'assurer que les exigences nationales soient respectées et que les documents spécifiques au projet soient conformes aux normes éthiques de chaque pays. Pour le Luxembourg, le Dr Manon Gantenbein, Chef d'Unité du Centre d'Investigation et d'Epidémiologie Clinique (CIEC) du LIH, a été nommée en tant que membre de ce Comité d'Ethique.
Le Comité d'Ethique prévoit une réunion par an pendant toute la durée du projet, afin d'examiner et suivre les questions éthiques liées à l'étude et proposer des mesures correctives. Un rapport est également prévu tous les ans afin d'informer la Commission Européenne de ces aspects.
Pour plus d'informations sur EATRIS-Plus, visitez:
www.eatris.eu/projects/eatris-plus

Hemlibra®: une avancée majeure pour les patients hémophiles

L'hémophilie fait partie des maladies rares accessibles au traitement. Nous faisons le point avec le Pr Cédric Hermans, à l'occasion de l'avènement de l'emicizumab (Hemlibra®, laboratoires Roche), un anticorps bispécifique monoclonal qui ouvre une nouvelle ère pour les patients atteints d'hémophilie A.

Avec Hemlibra, nous disposons d'un nouveau traitement pour une maladie rare, mais néanmoins connue. Mais situons cette maladie hémorragique héréditaire et hétérogène qu'est l'hémophilie…

Pr Hermans: *L'hémophilie est caractérisée par le déficit d'un des facteurs de la coagulation, le facteur VIII ou le facteur IX, se traduisant par des saignements, principalement articulaires et musculaires. Il s'agit d'une maladie transmise par les femmes, avec des degrés de sévérité variable, selon le degré du déficit. Certains patients peuvent présenter des hémorragies spontanées, avec des hémarthroses extrêmement invalidantes voire des hémorragies internes notamment cérébrales, au pronostic dramatique.*

Il existe en outre deux formes: l'hémophilie A, de loin la plus fréquente, et l'hémobhilie B. Au total, on estime qu'il y a en Europe environ 100 patients hémophiles par million d'habitants. Au Luxembourg, il devrait donc y avoir de 60 à 70 hémophiles, mais ce chiffre est tiré vers le haut par les mouvements de population.

La première révolution fut l'avènement des facteurs recombinants…

Pr Hermans: *En effet, au départ issus de plasma humain, les facteurs VIII et IX sont aujourd'hui des facteurs recombinants produits par génétique moléculaire. Cette révolution a permis aux patients d'être traités par des produits sûrs, sans risque de transmission infectieuse.*

Néanmoins, le traitement prophylactique reste un défi: le patient doit s'injecter par voie intraveineuse le facteur VIII recombinant, tous les deux jours ou trois fois par semaine, idéalement à domicile. Le but étant d'avoir en permanence un taux suffisant de facteur VIII dans le sang. Il s'agit donc d'un traitement contraignant, nécessitant des injections intraveineuses régulières, qui a aussi ses limites.

Quelles sont les limites du traitement par facteurs recombinants?

Pr Hermans: *Les limites du traitement actuel sont d'abord la voie intraveineuse, qui n'est pas toujours simple à gérer, notamment chez les jeunes enfants ou chez les patients âgés. Le second problème est la demi-vie courte du facteur VIII - une douzaine d'heures, voire moins, de sorte que rapidement après l'injection les taux sanguins deviennent insuffisants. En pratique, les taux connaissent donc une succession de pics et de vallées. En plus, la réponse au traitement est très variable selon les individus. Au total, le traitement permet de limiter les hémorragies spontanées, mais il ne normalise pas la coagulation du patient.*

Un autre souci est le caractère hautement immunogène de la protéine qu'est le facteur VIII recombinant, avec une grande probabilité de développement d'inhibiteur anti-facteur VIII. Cela constitue un problème majeur pour environ 30% des patients atteints d'hémophilie A.[2]

Quel est le mode d'action de Hemlibra?

Pr Hermans: *Hemlibra est un anticorps monoclonal dit bi-spécifique. Hemlibra reconnaît en effet deux antigènes: le facteur IX activé et facteur X. Ce faisant, Hemlibra permet de mimer l'action du facteur VIII dans la cascade de la coagulation. Ce mécanisme d'action représente une révolution dans la prise en charge de l'hémophilie.*

Mais de plus, comme il s'agit d'un anticorps, Hemlibra peut s'administrer par voie sous-cutanée et offre une demi-vie beaucoup plus longue, ce qui permet d'espacer les injections jusqu'à 1 fois toutes les 4 semaines.[3] *Dans l'hémophilie A, surtout de type sévère, il s'agit donc d'un véritable nouveau traitement.*

Hemlibra échappe donc à l'action des inhibiteurs anti-facteur VIII que développent bon nombre de patients….

Pr Hermans: *Tout à fait. Les premiers patients hémophiles qui ont*

bénéficié de Hemlibra au cours des études sont donc les patients qui développaient des inhibiteurs anti-facteur VIII contre le facteur VIII recombinant. Chez ces patients, des études chez l'adulte et chez l'enfant ont démontré que Hemlibra permet de prévenir les hémorragies avec une supériorité incontestable par rapport aux traitements jusqu'à présent disponibles.[2,4,5,6]

Pour ces patients, Hemlibra représente donc une véritable révolution, et de surcroît avec une administration sous-cutanée. En pratique, grâce à Hemlibra les patients avec inhibiteurs anti-facteur VIII passent d'une forme sévère instable de la maladie à une forme mineure stable.[7]

Hemlibra peut-il être utilisé aussi pour les patients sans inhibiteurs anti-facteur VIII?

Pr Hermans: *Chez les patients sans inhibiteur anti-facteur VIII également, des études ont clairement démontré que Hemlibra constitue une alternative au facteur VIII recombinant. Un suivi à long terme a démontré que les saignements annuels diminuent au fil du temps et que, par conséquent, la proportion de participants ne présentant aucun saignement augmente.*

De plus, jusqu'à 99% des articulations cibles sont résolues sous Hemlibra.[1] *Et effectivement, beaucoup de ces patients préfèrent se tourner vers un traitement qui leur offre la facilité de l'injection sous-cutanée et d'une fréquence d'injection nettement moindre.*[5,6]

Il est bon de savoir aussi que le traitement par Hemlibra est réversible et ne prive pas le patient d'autres avancées ultérieures. Hemlibra peut ainsi être administré avec du facteur VIII afin d'optimiser le traitement pour une intervention chirurgicale, par exemple.

Une des limitations du traitement de l'hémophilie par facteur VIII recombinant est la fin de l'intervalle entre les injections, moment où la protection du patient s'estompe. Ce problème est-il corrigé avec Hemlibra?

Pr Hermans: *Alors que les patients sous facteur VIII passent par une succession de «pics» et «vallées», Hemlibra permet de maintenir un équilibre constant, permanent, ce qui constitue un atout considérable.*

Il nous appartiendra donc de discuter avec nos patients des diverses options thérapeutiques qui s'offrent désormais à eux, dans un monde en pleine évolution, et en sachant que d'autres thérapies pourront encore être proposées à l'avenir, dans le cadre de protocoles expérimentaux, par exemple.

Enfin, rappelons que le traitement par Hemlibra, tout comme le traitement par facteur VIII, ne «guérit» pas l'hémophilie. C'est pourquoi il est fondamental que, malgré l'amélioration du confort de traitement apportée par Hemlibra, le patient reste suivi par une équipe multidisciplinaire et expérimentée dans l'hémophilie. ■

Dr R. Dehesbaye,
d'après un entretien avec
le Professeur Cédric Hermans
(Cliniques Universitaires Saint-Luc, UCLouvain)

Les opinions exprimées dans cet interview sont celles de l'expert interviewé et ne reflètent pas nécessairement les opinions de Roche.

A retenir[3]

Hemlibra est indiqué en prophylaxie pour prévenir les épisodes hémorragiques
- chez les patients atteints d'hémophilie A (déficit congénital en facteur VIII) avec inhibiteurs anti-facteur VIII;
- chez les patients atteints d'hémophilie A sévère (déficit congénital en facteur VIII, FVIII < 1%) sans inhibiteurs anti-facteur VIII.

Hemlibra peut être utilisé dans toutes les tranches d'âge.

Hemlibra représente une des plus grandes avancées des trente dernières années dans le traitement de l'hémophilie, pouvant être administré aux hémophiles de type A avec ou sans inhibiteurs, avec une sécurité favorable et une très grande efficacité.[2,4,5,6]

Références:
1. Callaghan et al. 2019 ISTH
2. Oldenburg et al. N Engl J Med. 2017 Nov 30;377(22):2194-2195
3. SmPC Hemlibra(emicizumab) 23-jan-2020
4. Young G. et al. Blood. 2019;130(Suppl 1):85-85
5. Mahlangu J et al. N Engl J Med. 2018;379:811-822
6. Pipe et al. Lancet Haematol. 2019 Jun;6(6):e295-e305.
7. Kiialainen et al. P022 EAHAD 2019

▼ 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

E.R.: Dr. Chr. Lenaerts – BE/HEM/0320/0019 - created on 02/03/2020

▼This medicinal product is subject to additional monitoring. This will allow quick identification of new safety information. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions. See section 4.8 for how to report adverse reactions.

HEMLIBRA 30 mg/1,0 ml flacon opl. inj. (*) : 2530,93 €
HEMLIBRA 60 mg/0,4 ml flacon opl. inj. (*) : 5052,50 €
HEMLIBRA 105 mg/0,7 ml flacon opl. Inj. (*) : 8834,84 €
HEMLIBRA 150 mg/1,0 ml flacon opl. inj. (*) : 12617,18 €
*** Public price**

NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT. Hemlibra 30 mg/mL solution for injection. Hemlibra 150 mg/mL solution for injection. **QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION.** Hemlibra 30 mg/mL solution for injection. Each mL of solution contains 30 mg of emicizumab*.Each vial of 1 mL contains 30 mg of emicizumab at a concentration of 30 mg/mL.Hemlibra 150 mg/mL solution for injection. Each mL of solution contains 150 mg of emicizumab*. Each vial of 0.4 mL contains 60 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.Each vial of 0.7 mL contains 105 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL.Each vial of 1 mL contains 150 mg of emicizumab at a concentration of 150 mg/mL. * Emicizumab is a humanised monoclonal modified immunoglobulin G4 (IgG4) antibody produced using recombinant DNA technology in mammalian Chinese Hamster Ovary (CHO) cells.For the full list of excipients, see section 6.1.**PHARMACEUTICAL FORM.** Solution for injection. Colourless to slightly yellow solution.**Therapeutic indications.** Hemlibra is indicated for routine prophylaxis of bleeding episodes in patients with •haemophilia A (congenital factor VIII deficiency) with factor VIII inhibitors •severe haemophilia A (congenital factor VIII deficiency, FVIII < 1%) without factor VIII inhibitors. Hemlibra can be used in all age groups.**Posology and method of administration.** Treatment should be initiated under the supervision of a physician experienced in the treatment of haemophilia and/or bleeding disorders. Posology.Treatment (including routine prophylaxis) with bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) should be discontinued the day before starting Hemlibra therapy (see section 4.4). Factor VIII (FVIII) prophylaxis may be continued for the first 7 days of Hemlibra treatment.The recommended dose is 3 mg/kg once weekly for the first 4 weeks (loading dose), followed by maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks, or 6 mg/kg every four weeks , all doses administered as a subcutaneous injection.The loading dose regimen is the same, irrespective of the maintenance dose regimen.The maintenance dose regimen should be selected based on physician and patient/caregiver dosing regimen preference to support adherence.The patient dose (in mg) and volume (in mL) should be calculated as follows:•-Loading dose (3 mg/kg) once weekly for the first 4 weeks: Patient bodyweight (kg) x dose (3 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered.•Followed by a maintenance dose of either 1.5 mg/kg once weekly, 3 mg/kg every two weeks or 6 mg/kg every four weeks, from week 5 on: Patient bodyweight (kg) x dose (1.5; 3 or 6 mg/kg) = total amount (mg) of emicizumab to be administered. The total volume of Hemlibra to be injected subcutaneously is calculated as follows: Total amount (mg) of emicizumab to be administered ÷ vial concentration (mg/mL) = total volume of Hemlibra (mL) to be injected. Different Hemlibra concentrations (30 mg/mL and 150 mg/mL) should not be combined in the same syringe when making up the total volume to be administered. A volume greater than 2 mL per injection should not be administered. *Duration of treatment.* Hemlibra is intended for long-term prophylactic treatment. *Dosage adjustments during treatment.*No dosage adjustments of Hemlibra are recommended.*Delayed or missed doses.* If a patient misses a scheduled subcutaneous injection of Hemlibra, the patient should be instructed to take the missed dose as soon as possible, up to a day before the day of the next scheduled dose. The patient should then administer the next dose on the usual scheduled dosing day. The patient should not take two doses on the same day to make up for a missed dose. Special populations. *Paediatric.*No dose adjustments are recommended in paediatric patients (see section 5.2). There are no data in patients less than 1 year of age. *Elderly.*No dose adjustments are recommended in patients ≥ 65 years of age (see sections 5.1 and 5.2). There are no data in patients over 77 years old. *Renal and hepatic impairment.*No dose adjustments are recommended in patients with mild , renal or hepatic impairment (see section 5.2). There are limited data available on the use of Hemlibra in patients with moderate renal or hepatic impairment. Emicizumab has not been studied in patients with severe renal or hepatic impairment. *Management in the perioperative setting.*The safety and efficacy of emicizumab have not been formally evaluated in the surgical setting. Patients have had surgical procedures without discontinuing emicizumab prophylaxis in clinical trials. If bypassing agents (e.g. aPCC and rFVIIa) are required in the perioperative period, please refer to the dosing guidance on the use of bypassing agents in section 4.4. If FVIII is required in the perioperative period, please refer to section 4.5.When monitoring a patients underlying hemostatic activity, please refer to section 4.4 for laboratory tests unaffected by emicizumab. *Immune tolerance induction (ITI).*The safety and efficacy of emicizumab in patients receiving ongoing immune tolerance induction have not yet been established. No data are available. Method of administration. Hemlibra is for subcutaneous use only, and it should be administered using appropriate aseptic technique (see section 6.6). The injection should be restricted to the recommended injection sites: the abdomen, the upper outer arms and the thighs (see section 5.2). Administration of Hemlibra subcutaneous injection in the upper outer arm should be performed by a caregiver or healthcare professional. Alternating the site of injection may help prevent or reduce injection site reactions (see section 4.8). Hemlibra subcutaneous injection should not be administered into areas where the skin is red, bruised, tender or hard, or areas where there are moles or scars. During treatment with Hemlibra, other medicinal products for subcutaneous administration should, preferably, be injected at different anatomical sites. *Administration by the patient and/or caregiver.* Hemlibra is intended for use under the guidance of a healthcare professional. After proper training in subcutaneous injection technique, a patient may self-inject Hemlibra, or the patient's caregiver may administer it, if their physician determines that it is appropriate. The physician and the caregiver should determine the appropriateness of the child self-injecting Hemlibra. However, self-administration is not recommended for children below 7 years of age. For comprehensive instructions on the administration of Hemlibra, see section 6.6 and package leaflet.**Contraindications.** Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1. **Undesirable effects.** Summary of the safety profile. The most serious adverse drug reactions (ADRs) reported from the clinical trials with Hemlibra were thrombotic microangiopathy (TMA) and thrombotic events, including cavernous sinus thrombosis (CST) and superficial vein thrombosis contemporaneous with skin necrosis (see below and section 4.4). The most common ADRs reported in ≥ 10% of patients treated with at least one dose of Hemlibra were: injection site reactions (20 %), arthralgia (15 %) and headache (14 %). In total three patients (0.8 %) in the clinical trials receiving Hemlibra prophylaxis withdrew from treatment due to ADRs, which were TMA, skin necrosis contemporaneous with superficial thrombophlebitis, and headache. Tabulated list of adverse drug reactions. The following adverse drug reactions (ADRs) are based on pooled data from four phase III clinical trials (adult and adolescent studies [BH29884 - HAVEN 1, BH30071 – HAVEN 3, and BO39182 – HAVEN 4] and a paediatric study BH29992 - HAVEN 2]), in which a total of 373 male patients with haemophilia A received at least one dose of Hemlibra as routine prophylaxis. Two hundred and sixty-six (71 %) were adults, 47(13 %) were adolescents (≥ 12 to < 18 years), 55 (15 %) were children (≥ 2 to < 12 years) and five (1 %) were infants and toddlers (1 month to < 2 years). The median duration of exposure across the studies was 33 weeks (range: 0.1 to 94.3 weeks). ADRs from the phase III clinical trials in patients who received Hemlibra are listed by MedDRA system organ class. The corresponding frequency categories for each ADR are based on the following convention: very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to < 1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000) and not known (cannot be estimated from the available data). Blood and lymphatic system disorders. Description of selected adverse drug reactions. *Thrombotic microangiopathy.*In pooled phase III clinical trials, thrombotic microangiopathy (TMA) events were reported in less than 1 % of patients (3/373) and in 9.7 % of patients (3/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. All 3 TMAs occurred when on average a cumulative amount of > 100 U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event (see section 4.4). Patients presented with thrombocytopenia, microangiopathic hemolytic anemia, and acute kidney injury, without severe deficiencies in ADAMTS13 activity. One patient resumed Hemlibra following resolution of TMA without recurrence. *Thrombotic events.*In pooled phase III clinical trials, serious thrombotic events were reported in less than 1 % of patients (2/373) and in 6.5 % of patients (2/31) who received at least one dose of aPCC while being treated with emicizumab. Both serious thrombotic events occurred when on average a cumulative amount of > 100 U/Kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more was administered during a treatment event. One patient resumed Hemlibra following resolution of the thrombotic event without recurrence (see section 4.4). *Characterization of the interaction between emicizumab and aPCC treatment in pivotal clinical trials.* There were 82 instances of aPCC treatment* in patients receiving Hemlibra prophylaxis, of which eight instances (10%) consisted of on average a cumulative amount of >100 U/kg/24 hours of aPCC for 24 hours or more; two of the eight instances were associated with thrombotic events and three of the eight instances were associated with TMA (Table 3). No TMA or thrombotic events were associated with the remaining instances of aPCC treatment. Of all instances of aPCC treatment, 68 % consisted of only one infusion < 100 U/kg. *Injection site reactions.*Injection site reactions (ISRs) were reported very commonly (20 %) from clinical trials. All ISRs observed in the Hemlibra clinical trials were reported as being nonserious and mild to moderate in intensity, and 95 % resolved without treatment. The most commonly reported ISR symptoms were injection site erythema (11 %), injection site pain (4 %) and injection site pruritus (3 %). Paediatric population. The paediatric population studied comprises a total of 107 patients, of which 5 (5 %) were infants and toddlers (1 month to less than 2 years of age), 55 (51 %) were children (from 2 to less than 12 years of age) and 47 (44 %) were adolescents (from 12 to less than 18 years old). The safety profile of Hemlibra was overall consistent between infants, children, adolescents, and adults. Reporting of suspected adverse reactions. Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions (see details below). **België/Belgique.** Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten Afdeling Vigilantie EUROSTATION II Victor Hortaplein, 40/40 B-1060 Brussel Postbus 97 B-1000 Brussel Madou Website: www.fagg.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be Agence fédérale des médicaments et des produits de santé. Division Vigilance EUROSTATION II Place Victor Horta, 40/40 B-1060 Bruxelles Boîte Postale 97 B-1000 Bruxelles Madou Site internet: www.afmps.be e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be **Luxembourg.** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy. Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB). CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois. Rue du Morvan. F-54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX. E-mail : crpv@chru-nancy.fr. Tél : (+33) 3.83.65.60.85 / 87 Fax : (+33) 3 83 65 61 33 ou Direction de la Santé Division de la Pharmacie et des Médicaments Allée Marconi - Villa Louvigny L-2120 Luxembourg. E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.lu. Tél. : (+352) 247-85592. Fax : (+352) 247-95615. Link pour le formulaire : http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html **MARKETING AUTHORISATION HOLDER.** Roche Registration GmbH Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen Germany.**MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)** EU/1/18/1271/001 (30 mg/1 ml) EU/1/18/1271/002 (60 mg/0.4 ml) EU/1/18/1271/003 (105 mg/0.7 ml) EU/1/18/1271/004 (150 mg/1 ml).**DATE OF FIRST AUTHORISATION/ RENEWAL OF THE AUTHORISATION.** Date of first authorisation: 23 February 2018. **DATE OF REVISION OF THE TEXT.** 23 January 2020. Detailed information on this medicinal product is available on the website of the European Medicines Agency http://www.ema.europa.eu. Complete information on the product available on demand. RE Dr Christine Lenaerts-BE/HAEM/0318/0019a (7)- created on 31 January 2020.

Table 3: Characterisation of aPCC treatment* in the pooled phase III clinical studies

Duration of aPCC treatment	Average cumulative amount of aPCC over 24 hours (U/kg/24 hours)		
	<50	50–100	>100
<24 hours	9	47	13
24-48 hours	0	3	1[b]
>48 hours	1	1	7[a,a,a,b]

* An instance of aPCC treatment is defined as all doses of aPCC received by a patient, for any reason, until there was a 36-hour treatment-free break. Includes all instances of aPCC treatment excluding those in the first 7 days and those that occurred 30 days after the discontinuation of Hemlibra.

[a] Thrombotic microangiopathy
[b] Thrombotic event

HEMLIBRA® is indicated for the treatment of haemophilia A with factor VIII inhibitors and severe haemophilia A without inhibitors*[1]

- Significant reduction in bleeds compared to FVIII and BPAs[1-3]
- Subcutaneous prophylaxis with once-weekly, every-2-week, or every-4-week dosing[1]
- Favourable safety profile and does not induce FVIII inhibitors[1-5]

Interested in learning more about Hemlibra?

Leave your contact details @ https://www.rochepro.be/fr/hem-semper.html

*Severe defined as FVIII levels < 1%
FVIII = Factor VIII, BPAs = Bypassing agents

1. HEMLIBRA Summary of Product Characteristics. 23 January 2020. 2. Oldenburg J, et al. N Engl J Med. 2017;377:809-818. 3. Mahlangu J, et al. N Engl J Med. 2018;379:811-822. 4. Shima M, et al Blood Adv. 2017;1:1891-1899. 5. Callaghan M, et al. ISTH. 2019:OC 60.2 [Oral Presentation]. 6. Pilunnie et al. Curr Opin Pharmacol, 45, 95-101 Apr 2019

HEMLIBRA® ▼
emicizumab

En partenariat avec

Medi Quality Medscape

COVID-19 oblige, c'est à un congrès totalement «virtuel» que nous vous convions dans ce numéro, en partenariat avec Mediquality Luxembourg.
Nous avons sélectionné pour vous 4 études phares présentées dans cette grand messe d'un genre nouveau.

SOMMAIRE

P 24. TWILIGHT-DM: l'arrêt précoce de l'aspirine est aussi bénéfique chez les diabétiques
P 26. Insuffisance cardiaque à FEVG réduite: le vériciguat bénéfique en prévention secondaire
P 28. COMPASS: les diabétiques bénéficient davantage de la nouvelle stratégie antithrombotique
P 30. TAILOR-PCI: tester la résistance génétique au clopidogrel est-il cliniquement pertinent?

TWILIGHT-DM: l'arrêt précoce de l'aspirine est aussi bénéfique chez les diabétiques

Avec les résultats de l'essai TWILIGHT-DM, l'aspirine perd encore un peu de terrain en prévention secondaire. Après une angioplastie coronaire, opter à trois mois pour une monothérapie par ticagrélor se montre également supérieur chez les patients diabétiques en prévention secondaire du risque cardiovasculaire, par rapport au maintien de la bithérapie habituelle ticagrélor+aspirine, selon une analyse de sous-groupe de l'essai TWILIGHT.

Cette stratégie antiplaquettaire qui prévoit de retirer l'aspirine combinée à l'inhibiteur de P2Y12 ticagrélor à distance d'une angioplastie avec stent est associée, à un an, à une diminution significative des saignements et des événements ischémiques chez ces patients à haut risque cardiovasculaire. Les résultats ont été présentés lors d'une session online du congrès l'ACC 2020 et publiés simultanément dans le JACC[1,2]. Ils viennent confirmer ceux des études TWILIGHT, GLOBAL LEADERS et TICO, ce qui pourrait amener à modifier les recommandations en faveur de la monothérapie antiplaquettaire par ticagrélor en prévention secondaire dans cette indication. «*Je souhaite désormais que ce soit transposé dans les recommandations américaines et européennes*», a souligné le Dr Dominick Angiolillo, (*University of Florida College of Medicine*, Jacksonville, Etats-Unis), auteur principal de l'étude.

L'essai TWILIGHT, dont les résultats ont été présentés fin 2019, a inclus plus de 7 000 patients traités par angioplastie coronaire avec stent et recevant la bithérapie antiplaquettaire ticagrécolor/aspirine. Trois mois après l'opération, ils ont été randomisés en double aveugle pour poursuivre le traitement préventif en associant le ticagrélor avec l'aspirine ou avec un placebo.

Les patients inclus devaient être à haut risque de saignements ou de complications ischémiques. Beaucoup d'entre eux ont notamment été traités pour des lésions pluritronculaires ou de bifurcation. Pour les deux tiers, la revascularisation par angioplastie a été effectuée pour traiter un infarctus du myocarde en phase aiguë. Et, 37% des patients étaient diabétiques.

Risque hémorragique réduit de 45% à un an

Le critère principal d'évaluation était le taux de saignements classés BARC 2, 3 ou 5 à un an. Pour rappel, le critère BARC de niveau 2 correspond à un saignement extériorisé induisant un traitement chirurgical, une hospitalisation ou une évaluation médicale. Le niveau 3 correspond à une hémorragie impliquant une chute de l'hémoglobine ≥3 g/dL, une transfusion ou une hémostase chirurgicale. Au niveau 5, le pronostic vital est engagé.

A un an, des hémorragies BARC 2,3 ou 5 sont apparues chez 4% des patients sous ticagrélor seul, contre 7,1% dans le groupe prenant la bithérapie ticagrélor/aspirine, soit une diminution du risque hémorragique de 44% en faveur de la monothérapie (HR=0,56, IC à 95%, [0,45-0,68]). Dans l'essai original, le taux d'hémorragies sévères (BARC 3 ou 5) est respectivement de 1% et 2%.

Concernant le critère d'évaluation portant sur les complications ischémiques, il s'agissait d'un critère composite associant infarctus du myocarde (IDM), AVC et décès toutes causes. Il a été observé chez 3,9% des patients à un an, dans les deux groupes.

Dans ce nouvel essai, baptisé TWILIGHT-DM, le Dr Angiolillo et son équipe ont repris les données concernant les 2 620 patients diabétiques de l'essai TWILIGHT. Ils étaient âgés en moyenne de 65 ans et près de 70% étaient particulièrement à risque de complications puisqu'ils ont eu une revascularisation élargie à plusieurs lésions.

Bénéfice clinique net favorable

Les résultats apparaissent similaires à ceux de TWILIGHT. Le taux d'hémorragies BARC 2, 3 ou 5 était de 4,5% à un an chez les diabétiques sous ticagrélor seul, contre 6,7% avec la bithérapie, soit une réduction du risque hémorragique de 45% avec la monothérapie. Le taux de saignements BARC 3 ou 5 était respectivement de 1,1% et 1,3%.

A l'inverse de l'essai principal, il apparait une différence concernant les événements CV puisque le critère composite (IDM, AVC ou décès toutes causes) apparait plus faible à un an sous monothérapie, avec un taux à 4,6%, contre 5,9% dans le groupe sous ticagrélor/aspirine. Néanmoins, la différence n'est pas significative.

> «Ces résultats ne peuvent pas s'appliquer aux autres inhibiteurs de P2Y12, comme le clopidogrel, dont l'efficacité est variable selon le profil des patients.»

Des différences sont apparues en faveur du ticagrécolor seul pour plusieurs événements cardiovasculaires, mais elles n'étaient pas statistiquement significatives. C'est le cas pour la mortalité cardiovasculaire (1,2% sous monothérapie vs 1,5% sous bithérapie), l'IDM (3,1% vs 4,1%) ou la thrombose de stent (0,5% vs 0,7%).

En revanche, en considérant à la fois le risque hémorragique et le risque CV, le bénéfice clinique net apparait très favorable avec la monothérapie. Le taux d'événements indésirables (hémorragie majeure BRAC 3 ou 5, IDM, AVC ou décès toutes causes) est de 5,4% à un an chez les patients prenant le ticagrécolor, contre 8,7% dans le groupe bithérapie. Ce résultat signifie qu'il faut traiter 30 patients diabétiques par ticagrélor après revascularisation coronaire pour prévenir l'un de ces événements.

Retirer l'aspirine plus tôt?

Les résultats apparaissent similaires entre les patients coronariens stables et ceux traités pour un syndrome aigu. De même, il n'est pas apparu de différences entre les patients diabétiques, qu'ils soient traités ou non par insuline. Des comparaisons sur le niveau de glucose ou d'hémoglobine glyquée (HbA1C) n'ont pas pu être menées.

Au cours de son intervention, le Dr Angiolillo a rappelé que ces résultats ne peuvent pas s'appliquer aux autres inhibiteurs de P2Y12, comme le clopidogrel, dont l'efficacité est variable selon le profil des patients. Chez les patients diabétiques, la réponse au clopidogrel est d'ailleurs altérée, a-t-il rappelé.

Il reste à savoir quel est le meilleur moment pour retirer l'aspirine. La durée minimale de trois mois avec la bithérapie a été fixée en accord avec les autorités, mais «*une durée plus courte est tout à fait envisageable*», a souligné le Dr Angiolillo, au cours d'une conférence de presse en ligne. ■

Références
1. Angiolillo D, American College of Cardiology 2020 Scientific Session (ACC.20)/ World Congress of Cardiology (WCC): Abstract 410-16, présentation en vidéoconférence du 30 mars 2020.
2. Angiolillo D, Baber U, Sartori S, Ticagrelor with or without aspirin in high-risk patients with diabetes mellitus undergoing percutaneous coronary intervention, JACC, publication en ligne du 30 mars 2020.

Insuffisance cardiaque à FEVG réduite: le vériciguat bénéfique en prévention secondaire

Administré chez des patients insuffisants cardiaques avec fraction d'éjection réduite (HFrEF) après un épisode récent de décompensation, le nouveau traitement oral par vériciguat (Bayer/Merck) réduit légèrement les risques de décès et d'hospitalisation, selon l'essai randomisé VICTORIA. Le bénéfice s'observe essentiellement sur la baisse des admissions à l'hôpital.

Compte tenu de ces résultats de phase 3, «*l'ajout du vériciguat au traitement standard apparaît innovant chez les insuffisants cardiaques à haut risque*», a commenté le Pr Paul Armstrong (*University of Alberta*, Edmonton, Canada), principal auteur de l'étude[1].

Si le bénéfice apparait léger en risque relatif, il est surtout significatif en considérant l'impact sur le risque absolu et peut, en ce sens, être perçu comme un progrès notable. D'autant plus qu'il existe peu d'options thérapeutiques pour améliorer le pronostic des patients en insuffisance cardiaque chronique après une aggravation des symptômes. Plusieurs traitements ont récemment été testés, sans succès.

Cibler la guanylate cyclase soluble

Le vériciguat est un agoniste stimulateur de la forme soluble de la guanylate cyclase. Il améliore la production de guanosine monophosphate cyclique (GMPc), dont le rôle est essentiel pour avoir une fonction cardiovasculaire normale. Il s'agit du premier médicament ciblant cette voie dans le traitement des maladies cardiaques.

Dans l'essai international VICTORIA, le Pr Armstrong et ses collègues ont inclus 5 050 patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de classe II, III ou IV avec fraction d'éjection abaissée (FE<45%), associée à une élévation du niveau de peptide natriurétique dans les 30 jours précédents l'inclusion.

Ces patients devaient avoir eu une aggravation de leurs symptômes nécessitant, soit une hospitalisation dans les six mois précédents, soit une prise de diurétiques par voie intraveineuse dans les trois mois. Ils ne devaient pas avoir une tension artérielle < 100 mm Hg. Un tiers d'entre eux étaient porteurs d'un dispositif cardiaque implantable.

Agés en moyenne de 67 ans, les patients, en majorité des hommes, ont été recrutés dans plus de 600 centres de 42 pays, entre 2016 et 2018. Ils ont été randomisés en double aveugle pour recevoir quotidiennement, en plus du traitement standard (bétabloquants, antagonistes du récepteur minéralocorticoïde…), soit du vériciguat (10 mg/jour), soit un placebo.

Le traitement standard administré était en accord avec les recommandations, précisent les auteurs. Parmi les patients inclus, 60% recevaient une trithérapie comprenant un béta-bloquant et un antagoniste du récepteur minéralocorticoïde avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) ou la combinaison sacubril/valsartan.

Number needed to treat: 24 patients

Le critère de jugement primaire est un critère composite associant la mortalité cardio-vasculaire et l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque. Après

> «L'ajout du vériciguat au traitement standard apparaît innovant chez les insuffisants cardiaques à haut risque.»

> «Le vériciguat est un traitement oral qui ne nécessite qu'une seule prise quotidienne, il est bien toléré et, en plus, de manière exceptionnelle, son utilisation n'implique pas de surveillance de la fonction rénale.»

une période de suivi médiane de 10,8 mois, il a été observé chez 35,5% des patients sous vériciguat, contre 38,5% dans le groupe contrôle, soit une baisse du risque 10% en faveur du vériciguat (HR=0,90, IC à 95%, [0.82-0.98]).

Dans cette population à haut risque de complications, ce résultat se traduit par une baisse en risque absolu du taux d'événements (hospitalisation pour insuffisance cardiaque et décès d'origine cardiovasculaire) de 4,2 pour 100 patients-années, ce qui signifie que, sur une période d'un an, il faut traiter 24 patients par vériciguat (en plus du traitement standard) pour éviter un événement.

Ce bénéfice est essentiellement apporté par la baisse du taux d'hospitalisation, précisent les auteurs.

Dans le groupe sous vériciguat, il est de 27,4%, contre 29,6% avec le placebo, soit une différence de 10% (HR= 0,90, IC à 95%, [0,81-1]), tandis que la mortalité cardiovasculaire, respectivement de 16,4% et 17,5%, est «probablement réduite» avec le médicament, mais la différence n'est pas significative (HR=0,93, IC à 95%, [0,81-1,06]). Le traitement était en général bien toléré.

Nouvelle option thérapeutique

«Le vériciguat est un traitement oral qui ne nécessite qu'une seule prise quotidienne, il est bien toléré et, en plus, de manière exceptionnelle, son utilisation n'implique pas de surveillance de la fonction rénale. Il s'agit d'une nouvelle option qui apparait utile pour les patients insuffisants cardiaques après une aggravation de leurs symptômes», a souligné le Pr Armstrong.

«Nous avons désormais un traitement qui pourrait être le premier à avoir un effet sur cette évolution après l'aggravation des symptômes chez ces patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique».

Une autre étude est actuellement menée pour évaluer l'intérêt du vériciguat chez les patients insuffisants cardiaque à fraction d'éjection préservée (HFpEF), pour lesquels les options thérapeutiques sont encore plus réduites, a indiqué le Pr Armstrong. ■

Référence:
1. ACC2020, Vericiguat improvise Outcomes in patients with Worsening Heart Failure, communiqué de presse du 28 mars 2020.

SERVIER
LIPERCOSYL®
ATORVASTATINE + PERINDOPRIL

COMPASS: les diabétiques bénéficient davantage de la nouvelle stratégie antithrombotique

Selon une analyse de sous-groupe de l'essai COMPASS, le traitement oral combinant l'anticoagulant oral direct (AOD) rivaroxaban (Xarelto, Bayer) et l'aspirine se montre encore plus bénéfique en prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les diabétiques présentant une maladie coronarienne stable ou une artériopathie périphérique.

Il faut ainsi traiter quatre fois moins de patients diabétiques que de non diabétiques avec cette combinaison de traitement par anticoagulant pour éviter, en trois ans, un décès toutes causes confondues. Les résultats ont été publiés simultanément en ligne dans Circulation[1,2].

«*Une bithérapie antithrombotique associant le rivaroxaban à faible dose et l'aspirine est particulièrement intéressante à utiliser chez les patients à haut risque, tels que les diabétiques*», a commenté le Dr Deepak Bhatt (*Brigham and Women's Hospital*, Boston, Etats-Unis), auteur principal de l'étude.

26% d'événements CV en moins

Les résultats de l'essai randomisé de phase 3 COMPASS ont été présentés en 2017. Ils ont montré que l'association rivaroxaban (2x2,5 mg/jour) + aspirine (100 mg) apporte un bénéfice clinique net (prévention cardiovasculaire vs complications hémorragiques sévères) supérieur de 20%, par rapport au traitement de référence par aspirine seule, chez les patients coronariens stables ou avec artériopathie périphérique[3].

En 2018, à la suite des résultats de COMPASS, une extension d'AMM a été attribuée par la Commission européenne à la bithérapie Xarelto®, Bayer (2,5 mg 2x/jour) et aspirine (75-100 mg 1x/jour) qui est désormais indiquée en prévention des événements thrombotiques chez les patients présentant une maladie coronarienne ou une artériopathie périphérique à haut risque ischémique.
Parmi les 18.278 patients qui ont été randomisés dans l'essai COMPASS pour recevoir soit la bithérapie rivaroxaban + aspirine, soit l'aspirine seule, près de 7 000 étaient atteints de diabète de type 2. Dans cette étude, le critère primaire d'efficacité était une association des infarctus du myocarde (IDM), des AVC et de la mortalité CV.
L'analyse de sous-groupe montre que la baisse du risque relatif pour ce critère primaire chez les patients sous bithérapie est similaire entre patients diabétiques et non diabétiques. Le risque est ainsi respectivement réduit de 26% et de 23%, comparativement à ceux prenant de l'aspirine seule.

Bénéfice clinique «particulièrement favorable»

Toutefois, les patients diabétiques étant à haut risque CV, cette baisse du risque relatif a un impact majeur en termes de risque absolu, comparativement aux non diabétiques. Ainsi, après trois ans de suivi, la baisse du risque absolu sous bithérapie pour le critère primaire est de 2,3% chez les diabétiques, contre 1,4% chez les non diabétiques. La mortalité toutes causes est, quant à elle, réduite respectivement de 1,9% et 0,6%.

En d'autres termes, ces résultats indiquent qu'il faut traiter 44 patients diabétiques en trois ans avec la bithérapie pour éviter un IDM, un AVC ou un décès par maladie CV. Pour obtenir le même résultat, il faut traiter 73 patients non diabétiques. Pour prévenir un décès toutes causes, il faut traiter 44 patients diabétiques ou 167 non diabétiques, précisent les auteurs.

Etant donné que le risque de saignement est similaire entre les deux groupes, le bénéfice clinique net absolu associé à la baisse du risque d'avoir un IDM, un AVC, un décès CV ou un saignement majeur, est «*particulièrement favorable*», ont souligné les auteurs. On recense ainsi 2,7% d'événements en moins chez les diabétiques sous bithérapie et 1% d'événements en moins chez les non diabétiques.

Ces résultats devraient encourager les praticiens à utiliser cette stratégie, qui n'a pas encore réellement trouvé

sa place, du moins en prévention secondaire des événements cardiovasculaires chez les patients coronariens, estime le Dr Bhatt.

Une stratégie peu envisagée

Selon lui, «*il vaut mieux identifier les patients présentant le risque ischémique le plus élevé, car ce sont eux qui vont avoir le bénéfice le plus important avec ce traitement en termes de risque absolu. C'était le cas pour les patients avec une artériopathie périphériques. Il en est désormais de même pour les patients diabétiques.*»

Le cardiologue a indiqué qu'il espérait que cette perception de l'intérêt de la bithérapie + aspirine pour les patients diabétiques fasse basculer les praticiens vers une utilisation plus large de cette stratégie au bénéfice des autres patients moins à risque.
«*Nous oublions souvent le rivaroxaban en prévention cardio-vasculaire secondaire. Pourtant, il devrait maintenant être envisagé chez tous les patients atteints d'une maladie coronarienne stable ou d'une artériopathie périphérique.*»

Large arsenal

Interrogé en fin de présentation sur la place de cette stratégie parmi les autres médicaments désormais à disposition en plus de statines pour prévenir le risque CV chez les patients diabétiques avec une pathologie cardiovasculaire, le Dr Bhatt a précisé que le choix dépend de l'évolution des paramètres liés au diabète.

«*En cas de difficulté à contrôler la glycémie, il vaut mieux opter pour un agoniste des récepteurs du GLP-1 ou un inhibiteur du SGLT-2. En cas de hausse du LDL-cholestérol, j'ajouterais de l'ézétimibe ou un anti-PCSK9. Si les triglycérides sont élevés, j'ajouterais de l'acide eicosapentaénoïque (oméga-3).*».

Le choix du rivaroxaban dépend à la fois du risque thrombotique et du risque hémorragique. «*Si les patients diabétiques présentent un faible risque de saignement et sont toujours à haut risque ischémique, malgré le contrôle de certains facteurs de risque, alors oui, j'ajouterais une faible dose de rivaroxaban*».

En conclusion, le Dr Bhatt note que l'utilisation d'un antithrombotique implique toujours de contrebalancer avec le risque hémorragique. Par conséquent, la prescription de rivaroxaban implique «*une évaluation régulière pour vérifier si des hémorragies ne sont pas survenues chez ces patients. Sans antécédent de saignement, il faudrait plus facilement envisager le rivaroxaban, surtout si le patient a déjà expérimenté une bithérapie antiplaquettaire.* ■

Références
1. Bhatt D, (ACC.20)/World Congress of Cardiology (WCC). Abstract 20-LB-20544-ACC. présentation en vidéoconférence du 28 mars 2020.
2. Bhatt D, Eikelboom J, Connolly S, The role of combination antiplatelet and anticoagulation therapy in diabetes and cardiovascular disease: Insights from the COMPASS trial, Circulation, publication en ligne du 28 mars 2020.
3. Eikelboom J, Connolly S, Bosch J, Rivaroxaban with or without aspirin in stable cardiovascular disease, NEJM, oct 2017,377:1319-1330.

Medi Quality From Medscape

Semper LUXEMBOURG

Retrouvez l'actualité de Semper Luxembourg sur Mediquality.lu

Semper Luxembourg est associé depuis 2013 à *Mediquality Luxembourg* pour offrir tous les jours une actualité médicale et socio-professionnelle aux médecins et pharmaciens luxembourgeois.

Au sommaire:
- l'actualité médicale luxembourgeoise et internationale
- la couverture des grands congrès internationaux
- plus de 40 Topic Centers par pathologie
- l'agenda des congrès et événements médicaux

mais aussi des dossiers spéciaux, des modules de e-learning, etc.

Dr Eric Mertens
Rédacteur en Chef de Semper Luxembourg
& Editorial Director de Mediquality Benelux

TAILOR-PCI: tester la résistance génétique au clopidogrel est-il cliniquement pertinent?

Le plus grand essai réalisé à ce jour sur l'utilité de tester la résistance génétique au clopidogrel pour guider le traitement antiplaquettaire des patients bénéficiant d'une angioplastie a manqué de peu son critère d'évaluation principal: la réduction de 50% des événements cardiovasculaires (CV) à 1 an.

Cependant, l'essai TAILOR-PCI a montré une réduction de 34% des événements CV à 1 an, ainsi qu'une réduction statistiquement significative de 40% du nombre total d'événements par patient recevant un traitement génétiquement guidé (CYP2C19) par rapport aux patients qui ont reçu un traitement standard. De plus, une analyse post hoc a révélé une réduction significative de 79% du taux d'événements indésirables au cours des 3 premiers mois de traitement chez les patients qui ont reçu une thérapie génétiquement guidée par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu[1].

«*Bien que ces résultats n'atteignent pas l'effet que nous avions prévu, ils fournissent un signal en faveur du bénéfice de la thérapie génétiquement guidée, avec environ un tiers d'effets indésirables de moins chez les patients qui ont reçu un traitement génétiquement guidé par rapport à ceux qui n'en ont pas reçu*», a conclu le Dr Naveen L. Pereira, professeur de médecine à la Mayo Clinic à Rochester, Minnesota, et co-investigateur principal de l'étude.

Pour le Dr Pereira, l'analyse post hoc des 3 premiers mois de traitement est particulièrement intéressante. «*Cette période qui suit immédiatement l'angioplastie est celle où les patients sont les plus à risque d'événements indésirables. Nous savons maintenant que le traitement médicamenteux antiplaquettaire est essentiel au cours des 3 premiers mois après. Nos résultats suggèrent que le plus grand bénéfice de la thérapie génétiquement guidée peut se produire pendant cette période à haut risque des trois premiers mois*», a-t-il expliqué. Le Dr Pereira a déclaré qu'il espérait que cela changerait la pratique en faveur du génotypage.

«*Nous avons mis la barre très haut avec la réduction de 50% du nombre d'événements, mais nous avons constaté une réduction de 34%. Je pense que la probabilité que les résultats soient fiables est très élevée*», a-t-il déclaré. «*Je ne suis pas sûr de ce qui sera décidé en termes de recommandations, mais je crois que si les médecins ont la possibilité d'obtenir des informations génétiques sur le clopidogrel, le fait de ne pas modifier la thérapie chez un patient qui a une perte de fonction du gène va devenir très compliqué.*«

L'essai TAILOR-PCI

L'essai TAILOR-PCI a recruté 5302 patients de 40 centres aux États-Unis, au Canada, au Mexique et en Corée du Sud qui avaient subi une angioplastie avec endoprothèse.

Ils ont été randomisés pour recevoir un traitement conventionnel (clopidogrel 75 mg par jour) ou à une thérapie guidée par le génotype (ticagrelor 90 mg deux fois par jour si mutation résistante au clopidogrel ou clopidogrel 75 mg par jour pour les non porteurs-non résistants).

Dans le groupe des tests génétiques, 35% des patients avaient le gène variant de perte de fonction du clopidogrel et se sont donc vu prescrire du ticagrelor, tandis que ceux sans la variante de perte de fonction ont reçu du clopidogrel.

Après 1 an, le critère d'évaluation principal, un composite de décès cardiovasculaire, d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de thrombose de stent définitive ou probable et d'ischémie récurrente sévère, est survenu chez 35 patients (4%) du groupe ayant reçu un traitement génétiquement guidé, contre 54 (5,9%) dans le groupe traité conventionnellement (rapport de risque ajusté [HR], 0,66; intervalle de confiance à 95% [IC], 0,43 - 1,02; P = 0,56).

Une analyse prédéfinie des événements totaux (plutôt qu'une simple analyse du premier événement par patient) a montré une réduction de 40% dans le groupe génotypé (HR, 0,60; IC à 95%, 0,41 - 0,89; P = 0,011).

Il n'y avait pas de différence en termes de saignements majeurs ou mineurs (TIMI) entre les deux groupes: 1,9% dans le groupe génétiquement guidé vs 1,6% dans le groupe de traitement conventionnel. Les résultats ne différaient pas entre les différents sous-groupes de l'essai, y compris selon l'origine ethnique. Bien que les patients asiatiques aient une occurrence plus élevée de résistance au clopidogrel, les réductions du risque d'événement étaient similaires chez les patients asiatiques et caucasiens dans l'étude.

Manque de puissance statistique?

Le Dr Pereira a souligné que lorsque l'essai TAILOR-PCI a été conçu en 2012, environ 10% à 12% des patients ayant reçu un stent pouvaient avoir un événement indésirable majeur, mais qu'au cours de l'essai, la plus grande utilisation des stents enrobés et d'autres traitements a considérablement réduit le taux d'événements indésirables attendus ce qui a rendu plus difficile l'atteinte de l'objectif d'une réduction de 50% des événements indésirables avec le nombre de patients recrutés.

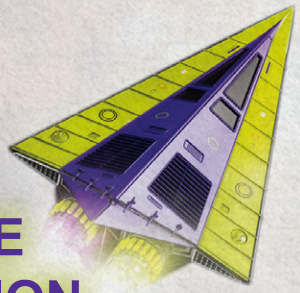
Pour la suite, les chercheurs envisagent une analyse coût-efficacité de la thérapie génétiquement guidée sur la base de ces données. En parallèle, ils continuent de suivre les patients pour observer les résultats à plus long terme. ■

Référence:
1. Session scientifique ACC.20. Résumé 20-LB-20309-ACC. Présenté le 28 mars 2020.

Atozet 10mg/10mg: 124,98 €
Atozet 10mg/20mg: 134,12 €
Atozet 10mg/40mg: 134,12 €
Atozet 10mg/80mg: 134,12 €
Produit sur prescription.

INDICATION[1]
DIMINUTION DU RISQUE D'ÉVÈNEMENTS CARDIO-VASCULAIRES

CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE MALADIE CORONAIRE[1]



DIMINUTION PUISSANTE DU LDL-C ET PRÉVENTION DES ÉVÈNEMENTS CV[2]

Atozet®
(ézétimibe/atorvastatine, MSD)

LDL-C: low-density lipoprotein cholesterol; CV: cardiovasculaire

Veuillez consulter la notice scientifique du produit avant de prescrire.

1) SmPC Atozet, 08/2019.
2) Cannon et al. IMPROVE-IT Investigators. Ezetimibe added to statin therapy after acute coronary syndromes. N Engl J Med. 2015;372:2387–97.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ATOZET® 10 mg/10 mg, 10 mg/20 mg, 10 mg/40 mg, 10 mg/80 mg comprimés pelliculés **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg d'ézétimibe et 10, 20, 40 ou 80 mg d'atorvastatine (sous forme d'atorvastatine calcique trihydratée). Excipients à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé 10 mg/10 mg contient 153 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/20 mg contient 179 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/40 mg contient 230 mg de lactose. Chaque comprimé pelliculé 10 mg/80 mg contient 334 mg de lactose. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **3. FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé. Comprimé 10 mg/10 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 12,74 mm x 5,10 mm, portant la mention « 257 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/20 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 14,48 mm x 5,79 mm, portant la mention « 333 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/40 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 16,38 mm x 6,27 mm, portant la mention « 337 » gravée sur une face. Comprimé 10 mg/80 mg : comprimé pelliculé biconvexe en forme de gélule blanc à blanc cassé mesurant 19,05 mm x 7,94 mm, portant la mention « 357 » gravée sur une face. **4. DONNEES CLINIQUES 4.1 Indications thérapeutiques *Prévention des événements cardiovasculaires*** ATOZET est indiqué pour réduire le risque d'événements cardiovasculaires (voir rubrique 5.1) chez les patients atteints de maladie coronaire et présentant un antécédent de syndrome coronarien aigu (SCA), qu'ils aient été précédemment traités par une statine ou pas. ***Hypercholestérolémie*** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une hypercholestérolémie primaire (familiale hétérozygote et non familiale) ou une dyslipidémie mixte lorsque l'utilisation d'une association est appropriée : patients non contrôlés de façon appropriée par une statine seule, patients recevant déjà une statine et de l'ézétimibe. ***Hypercholestérolémie familiale homozygote (HFHo)*** ATOZET est indiqué comme traitement adjuvant au régime chez les patients adultes ayant une HFHo. Ces patients peuvent recevoir également des traitements adjuvants (par ex. aphérèse des LDL). **4.2 Posologie et mode d'administration** Posologie ***Hypercholestérolémie et/ou maladie coronaire (avec antécédent de syndrome coronarien aigu)*** Pendant toute la durée du traitement par ATOZET, le patient devra suivre un régime hypolipidémiant adapté. La posologie d'ATOZET est de 10/10 mg par jour à 10/80 mg par jour. La dose habituelle est de 10/10 mg une fois par jour. Le taux de cholestérol lié aux lipoprotéines de faible densité (LDL-C), les facteurs de risque de maladie coronaire, et la réponse au traitement hypocholestérolémiant habituel du patient seront pris en compte à l'instauration du traitement ou en cas d'ajustement de la posologie. La posologie d'ATOZET doit être individualisée et tenir compte de l'efficacité connue des différents dosages d'ATOZET (voir rubrique 5.1, tableau 1) ainsi que de la réponse au traitement hypolipidémiant en cours. Les ajustements posologiques, si nécessaire, doivent être effectués à intervalles de 4 semaines ou plus. ***Hypercholestérolémie familiale homozygote*** La posologie d'ATOZET chez les patients présentant un HF homozygote est de 10/10 mg à 10/80 mg par jour. Chez ces patients, ATOZET peut être utilisé comme adjuvant d'un autre traitement hypocholestérolémiant (par ex. aphérèse des LDL) ou quand ces traitements ne sont pas disponibles. ***Co-administration avec d'autres médicaments*** L'administration d'ATOZET se fera soit ≥ 2 heures avant ou ≥ 4 heures après l'administration d'une résine échangeuse d'ions. Chez les patients prenant les médicaments antiviraux contre l'hépatite C elbasvir/grazoprévir de façon concomitante avec ATOZET, la dose d'ATOZET ne doit pas dépasser 10 mg/20 mg par jour (voir rubriques 4.4 et 4.5). ***Sujets âgés*** Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés (voir rubrique 5.2). ***Population pédiatrique*** La sécurité d'emploi et l'efficacité d'ATOZET chez les enfants n'ont pas été établies (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible. ***Insuffisance hépatique*** ATOZET doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique (voir rubriques 4.4 et 5.2). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive (voir rubrique 4.3). ***Insuffisance rénale*** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 5.2). **Mode d'administration** Voie orale. ATOZET peut être administré en une prise unique à tout moment de la journée, au cours ou en dehors des repas. **4.3 Contre-indications** Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1. ATOZET est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de méthodes contraceptives appropriées (voir rubrique 4.6). ATOZET est contre-indiqué chez les patients présentant une hépatopathie évolutive ou des élévations persistantes inexpliquées des transaminases sériques supérieures à 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN). ATOZET est contre-indiqué chez les patients traités par les antiviraux contre l'hépatite C glécaprévir/pibrentasvir. **4.8 Effets indésirables *Résumé du profil de sécurité*** La sécurité d'emploi d'ATOZET (ou de l'association d'ézétimibe et d'atorvastatine équivalente à ATOZET) a été évaluée chez plus de 2 400 patients dans 7 études cliniques. ***Tableau des effets indésirables*** Les fréquences sont définies comme suit : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100, < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100), rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). ATOZET Classe de système d'organes/Effets indésirables/Fréquence. Infections et infestations : Grippe : Peu fréquent. Affections psychiatriques : Dépression, insomnie, troubles du sommeil : Peu fréquent. Affections du système nerveux : Etourdissements, dysgueusie, maux de tête, paresthésies : Peu fréquent. Affections cardiaques : Bradycardie sinusale : Peu fréquent. Affections vasculaires : Bouffées vasomotrices : Peu fréquent. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : Dyspnée : Peu fréquent. Affections gastro-intestinales : Diarrhée : Fréquent ; Gêne abdominale, météorisme, douleur abdominale, douleur abdominale basse, douleur abdominale haute, constipation, dyspepsie, flatulences, selles fréquentes, gastrite, nausées, gêne gastrique : Peu fréquent. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : Acné, urticaire : Peu fréquent. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : Myalgies : Fréquent ; Arthralgies, dorsalgies, fatigue musculaire, spasmes musculaires, faiblesse musculaire, douleurs dans les extrémités : Peu fréquent. Troubles généraux et anomalies au site d'administration : Asthénie, fatigue, malaise, œdème : Peu fréquent. Investigations : Augmentation des ALAT et/ou ASAT, augmentation de la phosphatase alcaline, augmentation des CPK, augmentation de la gamma-glutamyltransférase, augmentation des enzymes hépatiques, anomalies du bilan hépatique, prise de poids : Peu fréquent. ***Paramètres biologiques*** Dans les études cliniques contrôlées, les augmentations cliniquement significatives des transaminases sériques (ALAT et/ou ASAT ≥ 3 x LSN, consécutives) étaient de 0,6 % pour les patients traités par ATOZET. Ces augmentations sont généralement asymptomatiques, non associées à une cholestase et, les valeurs reviennent à leur valeur initiale spontanément ou après l'arrêt du traitement (Voir rubrique 4.4). ***Données post-commercialisation et autres données d'études cliniques*** Les effets indésirables suivants ont été rapportés depuis la commercialisation d'ATOZET ou dans le cadre d'études cliniques, ou depuis la commercialisation d'ézétimibe ou d'atorvastatine : Infections et infestations : rhinopharyngite. Troubles de la circulation sanguine et lymphatique : thrombopénie. Affections du système immunitaire : hypersensibilité incluant anaphylaxie, angio-œdème, rash et urticaire. Troubles du métabolisme et de la nutrition : diminution de l'appétit, anorexie, hyperglycémie, hypoglycémie. Troubles psychiatriques : cauchemars. Troubles du système nerveux : hypoesthésie, amnésie, neuropathie périphérique. Affections oculaires : vision floue, troubles visuels. Affections de l'oreille et du labyrinthe : acouphènes, perte d'audition. Affections vasculaires : hypertension. Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : toux, douleur laryngo-pharyngée, épistaxis. Troubles gastro-intestinaux : pancréatite, reflux gastro-œsophagien, éructations, vomissements, sécheresse buccale. Troubles hépatobiliaires : hépatite, cholélithiase, cholécystite, cholestase, insuffisance hépatique fatale et non fatale. Troubles cutanés et des tissus sous-cutanés : alopécie, éruption cutanée, prurit, érythème polymorphe, angio-œdème, dermatose bulleuse incluant érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson et nécrolyse épidermique toxique. Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif : myopathie/rhabdomyolyse, rupture musculaire, tendinopathie parfois compliquée de rupture du tendon, douleur de la nuque, gonflement articulaire, myosite, myopathie nécrosante à médiation auto-immune (fréquence indéterminée) (voir rubrique 4.4). Affections des organes de reproduction et du sein : gynécomastie. Troubles généraux et anomalies liés au site d'administration : douleur thoracique, algies, œdème périphérique, pyrexie. Investigations : leucocyturie. Les événements indésirables suivants ont été rapportés avec certaines statines : dysfonction sexuelle ; cas exceptionnels de pneumopathie interstitielle, en particulier lors d'un traitement au long cours (voir rubrique 4.4) ; diabète de type II : la fréquence dépend de la présence ou absence de facteurs de risque (glycémie à jeun ≥ 5,6 mmol/L, IMC > 30 kg/m2, hypertriglycéridémie, antécédents d'hypertension artérielle). ***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: **en 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), **au 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). **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** Merck Sharp & Dohme B.V., Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Pays-Bas **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** ATOZET 10 mg/10 mg, comprimés pelliculés: BE465795 ; ATOZET 10 mg/20 mg, comprimés pelliculés: BE465804 ; ATOZET 10 mg/40 mg, comprimés pelliculés: BE465813 ; ATOZET 10 mg/80 mg, comprimés pelliculés: BE465822. **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** 10/09/2014, 22/03/2019 **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** Date d'approbation : 08/2019. **Mode de délivrance:** sur prescription médicale.

Xarelto®
rivaroxaban

Aspirine®
à faible dose 1x/jour

Xarelto®
2,5 mg 2x/jour

Nouvelle indication : Xarelto® 2,5 mg pour vos patients atteints de coronaropathie et/ou de maladie artérielle périphérique*[1]

736 MOMENTS SUPPLÉMENTAIRES

GRÂCE À LA PROTECTION QUE VOUS OFFREZ À VOS PATIENTS AVEC XARELTO®

PP-XAR-LU-0005-1/20200330

*Xarelto®, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des complications athérothrombotiques chez les patients adultes atteints de coronaropathie (MC) ou de maladie artérielle périphérique symptomatique (MAP) avec un risque élevé d'événements ischémiques.

1. Eikelboom J.W., N Engl J Med 2017; 377:1319-1330.

BAYER

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire. **DENOMINATION DU MEDICAMENT :** Xarelto 2,5 mg comprimé pelliculé, Xarelto 10 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 15 mg comprimé pelliculé ; Xarelto 20 mg comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Chaque comprimé pelliculé contient : *Xarelto 2,5 mg :* 2,5 mg de rivaroxaban et 33,92 mg de lactose (sous forme monohydratée), *Xarelto 10 mg :* 10 mg de rivaroxaban et 26,51 mg de lactose (sous forme monohydratée), *Xarelto 15 mg :* 15 mg de rivaroxaban et 24,13 mg de lactose (sous forme monohydratée). *Xarelto 20 mg :* 20 mg de rivaroxaban et 21,76 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE :** comprimé pelliculé (comprimé) *Xarelto 2,5 mg :* Comprimé jaune clair, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 2,5 » et d'un triangle, *Xarelto 10 mg :* Comprimé rond, rouge clair, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm), marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 10 » et d'un triangle. *Xarelto 15 mg :* Comprimé rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 15 » et d'un triangle. *Xarelto 20 mg :* Comprimé brun-rouge, rond, biconvexe (diamètre de 6 mm, rayon de courbure de 9 mm) marqué de la croix BAYER sur une face et sur l'autre face du nombre « 20 » et d'un triangle. **INFORMATIONS CLINIQUES : Indications thérapeutiques :** *Xarelto 2,5 mg :* Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS) seul ou avec de l'AAS plus du clopidogrel ou de la ticlopidine, est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes suite à un syndrome coronarien aigu (SCA) avec élévation des biomarqueurs cardiaques (voir rubrique 'Contre-indications'). Xarelto, co-administré avec de l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué pour la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes présentant une maladie coronarienne (MC) ou une maladie artérielle périphérique (MAP) symptomatique à haut risque d'événements ischémiques. *Xarelto 10 mg :* Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires (EP), et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. *Xarelto 15 et 20 mg :* Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque, tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge ≥ 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire. Traitement des thromboses veineuses profondes (TVP) et des embolies pulmonaires(EP) et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP chez l'adulte. **Posologie et mode d'administration :** *Posologie Xarelto 2,5 mg :* La dose recommandée est de deux prises par jour de 2,5 mg. SCA : Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS ou une dose quotidienne de 75 - 100 mg d'AAS en complément d'une dose quotidienne de 75 mg de clopidogrel ou d'une dose quotidienne standard de ticlopidine. L'intérêt du traitement doit être régulièrement évalué au cas par cas après évaluation du risque d'événements ischémiques par rapport au risque de saignement. L'expérience étant limitée à 24 mois, une prolongation du traitement au-delà de 12 mois doit être définie au cas par cas. Le traitement par Xarelto doit être débuté dès que possible après la phase de stabilisation du SCA (comprenant également les procédures de revascularisation) ; au plus tôt 24 heures après l'admission à l'hôpital et au moment où le patient ne requière plus de traitement anticoagulant dans le cadre du SCA. *MC/MAP :* Les patients sous Xarelto 2,5 mg deux fois par jour doivent également prendre une dose quotidienne de 75-100 mg d'AAS. La durée du traitement sera déterminée au cas par cas pour chaque patient de façon régulière et elle tiendra compte du risque d'événements thrombotiques par rapport au risque de saignements. Chez les patients présentant un événement thrombotique aigu ou ayant subi une procédure vasculaire et nécessitant une bithérapie antiplaquettaire, la poursuite de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour devra être évaluée en fonction du type d'événement ou de procédure et du schéma posologique antiplaquettaire. La sécurité et l'efficacité de Xarelto 2,5 mg deux fois par jour en association avec l'AAS plus clopidogrel/ticlopidine ont été uniquement étudiées chez des patients ayant récemment présenté un SCA (voir rubrique 'Indications thérapeutiques'). La bithérapie antiplaquettaire n'a pas été étudiée en association avec Xarelto 2,5 mg deux fois par jour chez des patients présentant une MC/MAP. En cas d'oubli d'une dose, le patient doit poursuivre le traitement normalement en prenant la dose recommandée suivante à l'heure habituelle. La dose ne doit pas être doublée pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10 mg : Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou.* La dose recommandée est de 10 mg de rivaroxaban en une prise orale quotidienne. La dose initiale doit être prise 6 à 10 heures après l'intervention chirurgicale à condition qu'une hémostase ait pu être obtenue. La durée du traitement dépend du risque thromboembolique veineux individuel de chaque patient et du type d'intervention chirurgicale orthopédique. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure de la hanche, une durée de traitement de 5 semaines est recommandée. Chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale majeure du genou, une durée de traitement de 2 semaines est recommandée. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement quotidien normalement dès le lendemain. *Posologie Xarelto 15 et 20 mg : Prévention des AVC et des embolies systémiques :* La dose recommandée, qui est également la dose maximale recommandée, est de 20 mg en une seule prise par jour. Le traitement par Xarelto doit être poursuivi aussi longtemps que le bénéfice en termes de prévention des AVC et des embolies systémiques prévaut sur le risque de saignement. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Posologie Xarelto 10, 15 et 20 mg : Traitement des TVP, traitement des EP et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP :* La dose recommandée pour le traitement initial des TVP ou des EP en phase aiguë est de deux prises par jour de 15 mg pendant les trois premières semaines, puis de 20 mg en une seule prise par jour pour la poursuite du traitement et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP. Un traitement de courte durée (minimum 3 mois) doit être envisagé chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée par des facteurs de risque majeurs transitoires (c.-à-d. une intervention chirurgicale majeure récente ou un traumatisme). Une durée de traitement plus longue doit être envisagée chez les patients présentant une TVP ou une EP provoquée sans lien avec des facteurs de risque majeurs transitoires, une TVP ou une EP non provoquée, ou un antécédent de récidive sous forme de TVP ou d'EP. Lorsqu'une prévention prolongée des récidives de TVP et d'EP est indiquée (à l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP), la dose recommandée est de 10 mg en une prise quotidienne. Chez les patients pour lesquels le risque de récidive de TVP ou d'EP est jugé élevé, par exemple en présence de comorbidités complexes ou lorsqu'une récidive de TVP ou d'EP s'est produite au cours d'une prévention prolongée avec Xarelto 10 mg en une prise quotidienne, la dose de 20 mg de Xarelto en une prise quotidienne doit être envisagée. La durée du traitement et la dose sélectionnée doivent être définies au cas par cas après évaluation approfondie du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Traitement et prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : Posologie jours 1-21: 2 prises par jour de 15 mg (dose quotidienne maximale 30 mg); posologie jour 22 et suivants: 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : À l'issue d'un traitement d'au moins 6 mois pour les TVP et les EP : 1 seule prise par jour de 10 mg (dose quotidienne maximale 10 mg) ou 1 seule prise par jour de 20 mg (dose quotidienne maximale 20 mg). Afin d'accompagner le changement de dose de 15 mg à 20 mg après le Jour 21, un kit d'initiation pour les 4 premières semaines de traitement par Xarelto pour le traitement des TVP et des EP est disponible. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à deux prises par jour de 15 mg (Jours 1 - 21), le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié afin d'assurer une prise de 30 mg de Xarelto par jour. Dans ce cas, il est possible de prendre simultanément deux comprimés de 15 mg. Le patient doit ensuite poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée de deux prises par jour de 15 mg. En cas d'oubli d'une dose de Xarelto pendant la phase de traitement à un comprimé par jour, le patient doit prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre son traitement normalement dès le lendemain, à la dose recommandée. La dose ne doit pas être doublée un même jour pour compenser une dose oubliée. *Relais des anti-vitamine K (AVK) par Xarelto : Xarelto 2,5 mg :* Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du rapport international normalisé (INR) pourraient être faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 10 mg :* Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs du Rapport International Normalisé (INR) seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients traités en prévention des AVC et des embolies systémiques : le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que le Rapport International Normalisé (l'INR) est ≤ 3,0. Chez les patients traités pour une TVP, une EP et en prévention des récidives: le traitement par AVK doit d'abord être interrompu. Le traitement par Xarelto doit être instauré une fois que l'INR est ≤ 2,5. Lors du passage des AVK à Xarelto, les valeurs de l'INR seront faussement élevées suite à la prise de Xarelto. L'INR ne convient pas pour mesurer l'activité anticoagulante de Xarelto et ne doit donc pas être utilisé. *Relais de Xarelto par les anti-vitamine K (AVK) : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* il existe un risque d'anticoagulation inadéquate lors du relais de Xarelto par les AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Il est à noter que Xarelto peut contribuer à l'élévation de l'INR. En cas de relais de Xarelto par un AVK, l'AVK doit être administré conjointement jusqu'à ce que l'INR soit ≥ 2,0. Lors des deux premiers jours du relais, l'AVK doit être utilisé à sa posologie initiale standard, puis la posologie doit être adaptée sur la base des mesures de l'INR. Lorsque les patients reçoivent simultanément Xarelto et l'AVK, l'INR doit être mesuré à partir de 24 heures après la dernière dose de Xarelto et avant la dose suivante. Une fois le traitement par Xarelto interrompu, des mesures fiables de l'INR ne peuvent être obtenues que 24 heures après la dernière dose de Xarelto. *Relais des anticoagulants parentéraux par Xarelto : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* chez les patients recevant un anticoagulant parentéral, arrêter l'anticoagulant parentéral et initiez le traitement par Xarelto 0 à 2 heures avant l'heure à laquelle l'administration suivante du médicament parentéral (héparines de bas poids moléculaires, par ex.) aurait été prévue ou au moment de l'arrêt du médicament parentéral en cas d'administration continue (héparine non fractionnée intraveineuse, par ex.). *Relais de Xarelto par les anticoagulants parentéraux : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* la première dose d'anticoagulant parentéral doit être administrée à l'heure à laquelle la dose suivante de Xarelto aurait dû être prise. *Populations particulières : Insuffisance rénale : Xarelto 2,5 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). *Xarelto 10 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. - Pour la prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou, aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min) ou modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min). - Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min) : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les données cliniques sont limitées mais montrent une augmentation significative des concentrations plasmatiques du rivaroxaban. Chez ces patients, Xarelto doit donc être utilisé avec prudence. L'utilisation n'est pas recommandée chez les patients dont la clairance de la créatinine est < 15 ml/min. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min) ou sévère (clairance de la créatinine de 15 à 29 ml/min), les posologies recommandées sont les suivantes: Pour la prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire, la dose recommandée est de 15 mg en une seule prise par jour. Pour le traitement des TVP, le traitement des EP et la prévention des récidives sous forme de TVP et d'EP : les patients doivent être traités par deux prises par jour de 15 mg pendant les 3 premières semaines. Ensuite, lorsque la dose recommandée est de 20 mg en une seule prise par jour, une diminution de la dose de 20 mg en une seule prise par jour à la dose de 15 mg en une seule prise par jour doit être envisagée si le risque de saignement du patient prévaut sur le risque de récidive sous forme d'EP et de TVP. La dose de 15 mg est recommandée sur la base du modèle pharmacocinétique et n'a pas été étudiée dans cette situation clinique. Dans les cas où la dose recommandée est de 10 mg en une seule prise par jour, aucun ajustement posologique par rapport à la dose recommandée n'est nécessaire. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine de 50 à 80 ml/min). *Insuffisance hépatique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* l'utilisation de Xarelto est contre-indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris chez les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C (voir rubrique « Contre-indications »). *Personnes âgées : Xarelto 2,5 mg :* Aucun ajustement posologique. Le risque de saignement augmente avec l'âge. *Xarelto 10 mg - 15 mg - 20 mg :* aucun ajustement posologique. *Poids et Sexe : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* Aucun ajustement posologique. *Population pédiatrique : Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg - 20 mg :* La sécurité et l'efficacité de Xarelto chez les enfants âgés de 0 à 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. L'utilisation de Xarelto n'est donc pas recommandée chez l'enfant de moins de 18 ans. Patients bénéficiant d'une cardioversion: Xarelto 15 mg - 20 mg: Xarelto peut être instauré ou poursuivi chez des patients susceptibles de bénéficier d'une cardioversion. Pour la cardioversion guidée par échocardiographie transoesophagienne (ETO) chez des patients n'ayant pas été traités auparavant par anticoagulants, le traitement par Xarelto doit être débuté au moins 4 heures avant la cardioversion afin d'assurer une anticoagulation adéquate. Avant la cardioversion et **pour tous les patients**, il convient de s'assurer que le patient a bien pris Xarelto comme prescrit. Les décisions relatives à l'instauration et à la durée de traitement doivent prendre en compte les recommandations en vigueur sur le traitement anticoagulant des patients bénéficiant d'une cardioversion. *Patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire qui bénéficient d'une ICP (intervention coronaire percutanée) avec pose de stent. Xarelto 15 mg – 20 mg :* Il existe une expérience limitée sur l'utilisation de Xarelto à une dose réduite de 15 mg une fois par jour (ou de 10 mg de Xarelto une fois par jour chez les patients avec une insuffisance rénale modérée [clairance de la créatinine de 30 à 49 ml/min]), en complément d'un inhibiteur du récepteur P2Y12 pour une durée maximale de 12 mois chez les patients 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 la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. *Xarelto 15 mg et 20 mg :* Les comprimés doivent être pris au cours des repas. Pour les patients qui sont dans l'incapacité d'avaler les comprimés entiers, le comprimé de Xarelto peut être écrasé et mélangé à de l'eau ou de la compote de pommes, immédiatement avant utilisation pour être administré par voie orale. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une prise d'aliments. Le comprimé de Xarelto écrasé peut être administré au moyen d'une sonde gastrique après vérification du bon positionnement gastrique de la sonde. Dans ce cas, le comprimé écrasé doit être administré par la sonde gastrique dans une petite quantité d'eau et la sonde doit ensuite être rincée avec de l'eau. L'administration des comprimés pelliculés écrasés de 15 mg ou 20 mg de Xarelto doit être immédiatement suivie par une alimentation entérale. **Contre-indications :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg - 15 mg et 20 mg :* hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices oesophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires majeures intrarachidiennes ou intracérébrales. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple, héparine non-fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (énoxaparine, daltéparine, etc), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc), anticoagulants oraux (warfarine, , dabigatran, etexilate, apixaban etc) sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif, y compris les patients cirrhotiques avec un score de Child Pugh classe B ou C. Grossesse et allaitement. *Contre-indication supplémentaire pour Xarelto 2,5 mg :* Traitement concomitant du SCA avec un traitement antiplaquettaire chez les patients présentant des antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement concomitant de la MC/MAP par de l'AAS chez les patients ayant déjà présenté un AVC hémorragique ou lacunaire, ou tout autre type d'AVC au cours du mois précédent. **Effets indésirables :** *Xarelto 2,5 mg - 10 mg – 15 mg – 20 mg : Résumé du profil de sécurité :* la tolérance du rivaroxaban a été évaluée dans treize études de phase III incluant 53.103 patients exposés au rivaroxaban (Patients exposés à au moins une dose de rivaroxaban) Nombre de patients étudiés, dose quotidienne totale et durée maximale du traitement dans les études de phase III. *Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETEV) chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou* (6097 patients) : dose quotidienne totale 10 mg (durée maximale du traitement 39 jours). *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe* (3997 patients) : dose quotidienne maximale 10 mg (durée maximale de traitement 39 jours). *Traitement des TVP, de l'EP et prévention des récidives* (6790 patients) : dose quotidienne maximale 30 mg (jours 1–21), 20 mg (jour 22 et suivants), 10 mg ou 20 mg (après au moins 6 mois) (durée maximale du traitement 21 mois). *Prévention des accidents vasculaires cérébraux (AVC) et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire* (7750 patients) : dose quotidienne maximale 20 mg (durée maximale du traitement 41 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA* (10225 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg ou 10 mg respectivement co-administré avec de l'AAS ou de l'AAS associé au clopidogrel ou à la ticlopidine (durée maximale du traitement 31 mois). *Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP* (18244 patients) : dose quotidienne maximale 5 mg co-administrés avec de l'AAS ou 10 mg seuls (durée maximale du traitement 47 mois). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment chez les patients recevant du rivaroxaban ont été les saignements (voir rubrique « Description de certains effets indésirables » ci-dessous). Parmi les saignements signalés, les plus fréquents ont été l'épistaxis (4,5 %) et l'hémorragie du tractus gastro-intestinal (3,8 %). Taux de survenue des saignements* et des anémies chez les patients exposés au rivaroxaban au cours des études de phase III terminées : *Prévention des ETEV chez les patients adultes bénéficiant d'une chirurgie programmée de la hanche ou du genou :* des saignements sont survenus chez 6,8% des patients et une anémie chez 5,9% des patients. *Prévention des ETEV chez les patients présentant une affection médicale aigüe :* des saignements sont survenus chez 12,6% des patients et une anémie chez 2,1% des patients. *Traitement de la TVP, de l'EP et prévention des récidives :* des saignements sont survenus chez 23% des patients et une anémie chez 1,6% des patients. *Prévention des AVC et des embolies systémiques chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 28 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 2,5 pour 100 patient-années. *Prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA :* des saignements ont été rapportés avec un taux de 22 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 1,4 pour 100 patient-années. *Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant une MC/MAP :* des saignements sont survenus avec un taux de 6,7 pour 100 patient-années et des anémies avec un taux de 0,15 pour 100 patient-années**. (* Pour toutes les études sur le rivaroxaban, tous les événements hémorragiques sont recueillis, rapportés et adjudiqués. ** Dans l'étude COMPASS, il y a une faible incidence des anémies car une approche sélective du recueil des évènements indésirables a été utilisée). Les fréquences des effets indésirables rapportés avec Xarelto sont résumées par classe de systèmes ou d'organes (classification MedDRA) et par fréquence. Les fréquences sont définies comme suit: très fréquent : ≥ 1/10 ; fréquent ≥ 1/100, <1/10; peu fréquent ≥ 1/1 000, < 1/100; rare ≥ 1/10 000, < 1/1 000; très rare < 1/10000 ; fréquence indéterminée : ne peut être estimée sur la base des données disponibles. Ensemble des effets indésirables reportés chez les patients dans les essais cliniques de phase III ou par une utilisation post-commercialisation* : *Affections hématologiques et du système lymphatique :* anémie (dont résultat d'analyse de laboratoire correspondant) (fréquent); Thrombocytose (dont élévation de la numération plaquettaire)[A], Thrombopénie (peu fréquent). *Affections du système immunitaire :* réaction allergique, dermatite allergiquen Œdème de Quincke et œdème allergique (peu fréquent), Réactions anphylactiques y compris chos anaphylactique (très rare). *Affections du système nerveux :* Sensations vertigineuses, céphalées (fréquent); hémorragie cérébrale et intracrânienne, syncope (peu fréquent). *Affections oculaires :* hémorragie oculaire (dont hémorragie conjonctivale) (fréquent). *Affections cardiaques :* tachycardie (peu fréquent). *Affections vasculaires :* hypotension, hématomes (fréquent). *Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :* epistaxis; hémoptysie (fréquent). *Affections gastro-intestinales :* Gingivorragie, hémorragie du tractus gastro-intestinal (dont rectorragie), douleurs gastro-intestinales et abdominales, dyspepsie, nausées, constipation[A], diarrhée, vomissements[A] (fréquent); sécheresse buccale (peu fréquent). *Affections hépatobiliaires :* Elévation des transaminases (fréquent), Insuffisance hépatique, Elévation de la bilirubine, élévation des phosphatases alcalines sanguines[A], élévation des γ-GT[A] (peu fréquent); Ictère, Elévation de la bilirubine conjuguée (avec ou sans élévation concomitante des ALAT), Cholestase, Hépatite (dont lésion hépatocellulaire) (rare). *Affections de la peau et du tissu sous-cutané :* prurit (dont cas peu fréquents de prurit généralisé), éruption cutanée, ecchymose, hémorragie cutanée et sous-cutanée, (fréquent); urticaire (peu fréquent)), Syndrome de Stevens-Johnson /Nécrolyse épidermique toxique, Syndrome DRESS (très rare). *Affections musculo-squelettiques et systémiques :* douleur des extrémités[A] (fréquent); hémarthrose (peu fréquent); hémorragie musculaire (rare); syndrome de compression des loges secondaire à un saignement (fréquence indéterminée). *Affections du rein et des voies urinaires :* hémorragie du tractus urogénital (dont hématurie et ménorragie[B]); insuffisance rénale (dont élévation de la créatinine plasmatique, élévation de l'urée plasmatique) (fréquent); insuffisance rénale/insuffisance rénale aiguë secondaire à un saignement suffisant pour provoquer une hypoperfusion (fréquence indéterminée). *Troubles généraux et anomalies au site d'administration :* fièvre[A], œdème périphérique, réduction générale de la vivacité (dont fatigue et asthénie) (fréquent); sensation d'inconfort (dont malaise) (peu fréquent), œdème localisé[A] (rare). *Investigations :* Elévation de la LDH[A], de la lipase[A], de l'amylase[A] (peu fréquent). *Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :* hémorragie post-opératoire (dont anémie postopératoire et hémorragie au niveau de la plaie), contusion; plaie suintante[A] (fréquent), pseudoanévrisme vasculaire[C] (rare). A : effets observés dans la prévention des ETEV chez les patients bénéficiant d'une intervention chirurgicale programmée de la hanche ou du genou (prothèse totale de hanche ou du genou). B : effets observés très fréquemment chez les femmes âgées de < 55 ans dans le traitement de la TVP, de l'EP et la prévention des récidives. C : effets observés peu fréquemment dans la prévention des événements athérothrombotiques suite à un SCA (suite à une intervention coronaire percutanée). * Une approche sélective prédéfinie du recueil des évènements indésirables a été utilisée. Étant donné que l'incidence des effets indésirables n'a pas augmenté et qu'aucun nouvel effet indésirable n'a été identifié, les données de l'étude COMPASS n'ont pas été prises en compte pour le calcul de la fréquence dans ce tableau. *Description de certains effets indésirables :* en raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Xarelto peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendront de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement et/ou de l'anémie. Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (c-à-d épistaxis, saignement gingival, gastro-intestinal, génito-urinaire, dont des saignements vaginaux anormaux ou une augmentation des saignements menstruels) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par Xarelto comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine/des mesures de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte et d'évaluer la pertinence clinique d'un saignement manifeste, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par ex. en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou du traitement concomitant modifiant l'hémostase. Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Dans certains cas, en conséquence de l'anémie, des symptômes d'ischémie cardiaque tels qu'une douleur thoracique ou une angine de poitrine, ont été observés. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été signalées sous Xarelto. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. *Déclaration des effets indésirables suspectés :* La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration Belgique : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou - Site internet: www.afmps.be - e-mail: adversedrugreactions@fagg-afmps.be. Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy, Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB), CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois, Rue du Morvan, 54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX, Tél : (+33) 3 83 65 60 85 / 87, Fax : (+33) 3 83 65 61 33, E-mail : crpv@chru-nancy.fr ou Direction de la Santé, Division de la Pharmacie et des Médicaments, Allée Marconi - Villa Louvigny, L-2120 Luxembourg, Tél. : (+352) 2478 5592, Fax : (+352) 2479 5615, E-mail : pharmacovigilance@ms.etat.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/1/08/472/017-021, EU/1/08/472/024, EU/1/08/472/037, EU/1/08/472/039, EU/1/08/472/049. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION :** Date de première autorisation : 30 septembre 2008 ; Date de dernier renouvellement : 22 Mai 2018. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE :** 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-LU-0005-1/20200330

A quels Saints se vouer

En ces temps de contagion un parallèle s'impose, avec les grandes épidémies de l'histoire. Pour ne pas nous perdre dans la fouille des événements, concentrons-nous sur les épidémies de peste du 17ème siècle.

Dr Henri Kugener

La peste déferlait sur le duché de Luxembourg en 1604 et en 1612, le typhus exanthématique alternait avec la dysenterie entre 1620 et 1623.

Puis la peste revint et chargea le duché à la façon d'un taureau écumant de rage!

> «*L'an 1626, la ville de Luxembourg fut encore une fois si désolée du fléau de la peste qu`on fut obligé d'avoir de nouveau recours aux saints que l'on implore ordinairement dans les tristes tems, comme à St. Sébastien que l'on destina à la paroisse de St. Michel. St. Adrien fut élu pour la paroisse de St. Nicolas où la bourgeoisie fit bâtir une chapelle et un très bel autel sur lequel on mit l'image de St. Adrien. Les Cordeliers, aujourd'hui Récollets, eurent St. Roch, où il est représenté par une statue d'argent de la hauteur de deux pieds artistement travaillée*» (Ons Hémecht, 1er avril 1897).

Malgré la ferveur religieuse l'épidémie dura 6 longs mois - de mai à octobre.

Eric van Southem, *philosophiae et medicinae doctor*, le seul médecin gradué du duché était «au bout de son latin» [l'abbaye cistercienne de Clairefontaine le fit venir à plusieurs reprises entre mai 1626 et août 1630]; ce n'est que le 1er octobre 1628 d'ailleurs qu'il sera embauché comme «médecin entretenu» (Stadtarzt) de la ville de Luxembourg. Les barbiers-chirurgiens et les prêtres médicinants étant dépassés par les événements, le peuple avait recours finalement aux voyantes, aux rebouteux et aux charlatans (Ons Hémecht, 1er avril 1897).

En 1636, la peste régnait à nouveau au duché. Un exemple pour jeter le flash sur le drame: les troupes de Piccolomini tentent de repousser les envahisseurs hollandais et français: en hiver 1635/36 huit mille soldats que les documents anciens désignent comme «Polacken» ravagent le pays - la peste accompagne la troupe: 111 soldats en meurent à Sonlez et à Doncols entraînant 57 villageois dans la mort, 34 l'année suivante - les survivants civils de se réfugier dans les forêts environnantes pour y attendre des temps meilleurs.

Un village peut s'enfuir, une ville ne peut ce faire et doit se réinventer. A Luxembourg les ordures furent enlevées dare-dare, interdiction de laisser courir les cochons dans les rues de la ville, mendiants et étrangers expulsés, isolation des pestiférés dans leurs maisons pour la durée de 6 semaines – fenêtres et portes fermées, interdiction à la famille d'assister à l'enterrement de ses morts. Maître Bernard, un barbier-chirurgien qui avait fait fonction de médecin entretenu, fut remplacé en décembre 1636 par Lambert Du Mont (mort à Luxembourg en 1673), un médecin vrai de vrai qu'on fit venir de St. Hubert.

On accusait l'air vicié, les humeurs et autres causes plus mystérieuses. Saignées, clystères, eau de thériaque: la médecine restant impuissante face à l'épidémie, la ferveur religieuse de s'orienter vers les 14 Saints auxiliaires (Nothelfer) exposés à la vénération dans les églises villageoises de Bauler/Vianden, Boudeler, Heispelt, Leithum, Weicherdange et Wolwelange, et plus spécialement vers les saints spécifiques protecteurs de la peste St. Sébastien, St. Adrien et St. Roch.

Processions et confréries [une confrérie St. Adrien à L.-Ville (église St. Nicolas); une confrérie St. Antoine à Calmus; des confréries St. Sébastien à Ansembourg/Greisch, Echternach, Luxembourg (église St. Michel), Mertert et Remich; des confréries St. Roch (Berbourg); une confrérie St. Roch-Adrien-Sébastien (église des Récollets à L.-Ville); des congrégations et sodalités mariales à Luxembourg et à Vianden] viennent compléter les mesures du clergé et des administrations communale et centrale.

Les autorités même de rechercher la protection du ciel. Le 3 août 1636, un *votum solemne* fut prononcé à la collégiale des Jésuites, le maire et les échevins de la ville de Luxembourg déclarant au pied de la Vierge de se mettre sous la protection des saints Adrien, Sébastien et Roch comme patrons et protecteurs ‚wider die böse Sucht' - un *votum* fait dans un endroit «neutre» –chacun de ces saints étant vénéré dans une autre église de la ville: St. Adrien à l'église st. Nicolas, St. Sébastien à l'église st. Michel et St. Roch chez les Cordeliers.

Un *votum* fait *intra-muros* et non pas dans le petit sanctuaire *extra-muros* sur le glacis de la ville (Hémecht, 1er janvier 1966). Le magistrat de la ville fit vœu d'une procession contre la peste – la première conduira les croyants de l'ancienne église st. Nicolas (contours marqués sur parvis de l'actuelle Chambre des Députés) vers l'église des Franciscains (actuelle place Guillaume dite 'Knuedler') et retour le 9 septembre 1636 - le parcours changera par la suite (François Lascombes, Chronik der Stadt Luxemburg vol.2 p.535).

Vers 1650 le graveur hollandais Cornelis Galle (1615-1678) [dont vous retrouvez la signature en bas à droite]

Les 5 Patrons contre la Peste, feuille volante, Amsterdam, vers 1650.

rassembla les saints de la peste vénérés dans sa ville natale d'Amsterdam sur une feuille, que les croyants pouvaient épingler au mur afin de ne pas manquer de faire monter au ciel une petite prière en passant devant – remarquez les petits trous aux 4 coins de la feuille.

De gauche à droite: st. Christophe (arrière-plan), st. Adrien (avant-plan), st. Antoine (arrière-plan), st. Roch (avant-plan) et st. Sébastien. Au centre un ange - identification des personnages par analogie avec la feuille de la Wellcome Library (n°11162i) „In Peste Patroni" de Théodore van Merle (1609-1672), un Anversois contemporain de GALLE.

A chaque individu son saint patron, à chaque région ses saints protecteurs.

Partout et de tout temps, les hommes trouvaient refuge dans la prière et l'invocation de saints. Devant l'inefficacité des remèdes, il ne restait plus aux populations qu'à recourir à la protection de la Vierge et des saints guérisseurs. Le duché de Luxembourg traditionnellement archipieux, recourut avec force à ses saints:

Saint Adrien (lux. Hadrian) vénéré tout juste à L.-Ville, un culte importé en 1514: „Von Portugal, aus der Klosterkirche von Chellas bei Lissabon, wohin das Schiff mit den Reliquien aus Rom durch einen Sturm verschlagen worden sein soll, kamen die Reliquien nach dem Wallfahrtsort Grammont in Belgien. Von dort verbreitete sich die Andacht zum hl. Hadrian auch in Luxemburg" (Luxemburger Wort, 6 septembre 1947).

St. Adrien et son épouse Nathalie sont recommandés comme protecteurs par le jésuite Guillaume Hardigny (La vie et les miracles de St Adrian, patron singulier contre la contagion, avec quelques autres petits traités que la page suivante montrera, fort utiles en temps de peste et hors d'icelle, Luxemburg 1636) et cela à une époque, où était censé se développer … le culte marial.

Saint Roch (lux. Ruckes), dont le culte date du tournant des 15/16èmes siècles. „Die Pfarreien Ehnen, Ell und Insenborn haben sich unter den besonderen Schutz des Heiligen gestellt und ihn zum Hauptpatron ihrer Pfarrkirchen erwählt. In manchen Ortschaften wird das Fest des Heiligen mit feierlichem Gottesdienst und Prozession begangen am 16. August oder am darauf folgenden Sonntag; so in Berburg, Bech-Kleinmacher, Diekirch, Esch an der Sauer. Grevenmacher (in der hl. Kreuzkapelle), Simmern, Vianden, Wiltz, Niederwiltz usw. Daneben begehen noch viele andere Ortschaften des Landes, wenn auch in weniger feierlicher Weise, das Andenken des hl. Rochus; so Beckerich, Berg, Büwisch, Böwingen an der Attert, Buschrodt, Denklingen,

Partout et de tout temps, les hommes trouvaient refuge dans la prière et l'invocation de saints.

Saint Roch intercédant pour la cession de la peste de Jacques Louis David.

Eschdorf, Fels, Böblingen, Gösdorf, Holz, Kehlen, Kehmen, Krendal, Limpach, Mamer, Mertzig, Niederfeulen, Lorentzweiler, Oberbeßlingen, Perl, Redingen, Neuler, Syr, Trintingen, Wahl, Weiler zum Turm, usw. Zu Vianden begibt sich am 16. August in der Frühe die Bürgerschaft in zahlreicher Prozession zur Neukirche auf dem Kirchhof, wo ein Hochamt zu Ehren des hl. Rochus gesungen wird. Diese Rochus-prozession und die Neukirche selbst verdanken ihre Entstehung einem Gelübde, das jene sieben Bürger von Vianden, welche der schwarze Tod 1636 daselbst verschont hatte, in dieser bösen Zeit zu Ehren des hl. Rochus machten. (..) In Esch an der Sauer wird der Heilige verehrt infolge eines Gelübdes, das nach dem Pestjahr 1636 die neun übrig gebliebenen Bürger der Freiherrschaft Esch an der Sauer zu Ehren des hl. Rochus ablegten." (Ons Hémecht, 1. Août 1913).

Saint Sébastien (lux. Baast) dont le culte remonte aux 7/8èmes siècles. Il est vénéré à Beaufort, Bettembourg, Bettendorf, Christnach, Clervaux, Drinkler, Echternach, Ettelbruck, Gonderange, Heffingen, Hollenfels, Hosingen, Larochette, Machthum, Merkholz, Mersch, Niederwiltz, Remerschen, Rumelange, Simmern, Waldbredimus, Wiltz et Weiler-la-Tour et j'en passe. „Man rief seine Fürbitte an bei Pest und anderen ansteckenden Krankheiten. Nach der Lokalchronik war die Magd Helmesingen aus Vianden jahrelang von einer unheilbaren Krankheit befallen: sie glaubte sich immerfort von zahlreichen Pfeilen durchstochen. Aerztliche Hilfe und Fürbitte einflußreicher Heiliger fruchtete nichts. Da hörte sie von dem blutgetränkten Pfeil des hl. Sebastian in Echternach, (der noch heute vorhanden ist).

Sie wallfahrte nach Echternach. Unter inbrünstigem Gebete und heißem Verlangen nach Gesundheit fiel sie in Ohnmacht, wobei es ihr war, als ob jemand verschiedene Pfeile herausziehen würde. Als sie die Augen aufschlug, war aller Schmerz verschwunden, sie aber vollständig geheilt» (Obermosel-Zeitung, 23 janvier 1926).

A noter que ladite flèche a été volée en 1969 …

Saint Antoine (lux. Tönnes) dont le culte remonte au 6ème siècle. Il est vénéré à Beaufort, Benzelt, Filsdorf, Hoffelt, Ischpelt, Kalmes, Rippich, Oberfeulen - un protecteur des animaux et pourquoi pas, de la santé des hommes. René Muller d'écrire: „Zenter der grousser Pescht vun 1348 wor hien ennert dene viischte Peschtpatréiner, ee vun de véier Marschallen" (Mosella sacra, 1988 p.27). „Als Pestheiliger dürfte Antonius auch in Berdorf angerufen worden sein" (Hémecht 1982).

Sainte Marie. Les jésuites étaient venus s'installer à Luxembourg fin du 16ème siècle avec un but bien précis: promouvoir la contre-réformation et renforcer le bouclier qui doit protéger les terres traditionnellement catholiques contre les idées luthériennes.

Premier atout: leur collège destiné à la formation d'une élite catholique. Deuxième atout, le culte marial – les étudiants de leur lycée de se rendre en longue procession sur le glacis de la ville le 8 décembre 1624 pour y prier devant une statuette de la Vierge.

Un culte qui manifestement tarda à prendre racine, puisqu'en 1626 nulle allusion n'est faite à ce culte quand la peste éclata. En 1666 enfin, la Ville de Luxembourg de se mettre sous la protection de la Vierge – une mesure dictée par l'attente d'une nouvelle épidémie de peste, depuis que vers 1660 ce fléau était réapparu le long du Rhin et de la Moselle.

Réaction corsée des autorités: les portes de la ville se fermaient devant les voyageurs en provenance de ces régions, une mesure qui touchait durement les étudiants du lycée des jésuites.

Sous l'influence desdits jésuites, st. Quirin, patron de la ville depuis 1455, fut échangé contre la Vierge Marie: le 10 octobre 1666 un nouveau *votum solemne* fut prononcé, suivi le 20 février 1678 de l'élection de la Vierge patronne du duché tout entier.

Eh oui, les temps étaient durs et abondance de saints ne nuit jamais !

Plusieurs saints n'étaient invoqués contre la peste que marginalement:

- Saint Blaise, un saint auxiliaire,
- Saint Egide (Aegidius), un saint auxiliaire, vénéré isolément à Rambrouch et à Trois-Vierges, patron des bergers, du bétail et des mendiants,
- Saint Georges, un saint auxiliaire,
- Saint Quirin, le saint des soldats imploré contre la peste par-ci, par-là, sauf au Luxembourg,

- Saint Wendelin, un saint protecteur des bergers et de leurs troupeaux, patron de l'église de Frisange et de la chapelle de Schrondweiler.

Saint Christophe (lux. Kröscht) était invoqué à Allerborn (Luxemburger Wort, 30 juillet 1932). A Weicherdange nous le retrouvons parmi les 14 saints auxiliaires sans qu'un lien avec la peste soit fait, comme ce fut le cas à Amsterdam.

1. Achatius, peur de mourir
2. Egide, femmes allaitantes
3. Barbe, patronne des mourants
4. Blaise, maux de gorge et peste
5. Christophe, mort inattendue et épilepsie
6. Denis, rage et maux de tête
7. Cyriaque, bonne mort
8. Erasme, douleurs abdominales
9. Eustache, consolateur
10. Georges, fièvre et peste
11. Cathérine, maux de la bouche
12. Madeleine, protectrice des femmes en couche
13. Pantaléon, patron des médecins et sages-femmes
14. Vitus, maladies du cerveau.

Cette religiosité privée était flanquée de démonstrations publiques d'une foi inébranlable du peuple.

Une procession de Saint Adrien se déroulait à L.-Ville dès 1514: „In dieser entsetzlichen Not und Bedrängniß erwählten der damalige [1514] Pfarrer von St. Nikolaus (Petrus Lapicida) und die Richter und Schöffen der Stadt Luxemburg den hl. Adrian zum Patron wider die Pest, hielten ihm zu Ehren eine feierliche Bittprozession ab und übersandten als Votivgeschenk ein aus Silber gearbeitetes Herz nach Grammont, wo die Reliquien des Märtyrers ruhen" (Obermosel-Zeitung, 12 septembre 1893).

Saint Adrien par Hans Olbein le jeune

Cet événement rythmait le dimanche de toute la capitale: „wegen der Hadriansprozession, die um ½ 9 Uhr von der St. Michael-Pfarrei aus stattfindet, beginnt das Hochamt [in der Kathedrale] erst um 10 Uhr" (Luxemburger Wort, 4 septembre 1920).

„Ein besonderes Lob verdienen diejenigen, die sich um die Errichtung der vier Ruhealtäre in der Pastorstraße, in der Arsenalstraße, in der Großstraße und auf dem Fischmarkt bemüht haben. Denn die Altäre stachen sowohl durch den Reichtum der Blumen als den Schmuck der Kerzen hervor" (Luxemburger Wort, 11 septembre 1933).

L'armée de collaborer: „Zur Schlußprozession der Oktave, zur Fronleichnams- und Hadriansprozession bildeten die Freiwilligen alljährlich auf dem ganzen Parcours eine Ehreneskorte in Paradeuniform" (Hémecht, 1er avril 1982).

Des processions de Saint Roch se déroulaient à Ehnen (Obermoselzeitung, 29 août 1883), Esch-s.Sûre (Luxemburger Wort, 13 août 1947), Grevenmacher (Obermoselzeitung, 21 août 1896), Hassel (Luxemburger Wort, 14 août 1936), à Simmern (Ons Hémecht, 1er juillet 1915), à Vianden et à Wiltz (Ons Hémecht, 1er août 1913).

„Weiler zum Turm. 14. Aug. Getreu nach Väterbrauch und gemäß einem Gelübde vom Jahre 1705 wird auch dieses Jahr am Sonntag, den 16. August, das Fest des hl. Rochus als Patronatsfest von Weiler gefeiert. Die St. Rochusprozession nach Hassel findet am Sonntag, den 23. August, statt" (Luxemburger Wort, 14 août 1936).

„Esch/Sure. Erstmals nach dem Kriege wird wieder die Lichterprozession am Abend von Maria Himmelfahrt zur Mariensäule hinaufgehen und Tags darauf wird die in Erfüllung eines Jahrhunderte alten Gelübdes die alljährlich umgehende große St. Rochusprozession alle an die schwere Bedrängnis der Pestjahre von 1636 erinnern" (Luxemburger Wort, 13 août 1947).

„Simmern. Eine besondere Verehrung aber widmeten die Simmer Pfarrkinder dem hl. Rochus. In diesen Zeiten des Schreckens der Angst und der Not trugen sie das Bild des Heiligen in feierlicher Prozession und unter Hersagen von andächtigen Gebeten von der Kirche aus den steilen Weg hinauf um das Schloß, welche Richtung die damaligen Besitzer der Burg, der Graf Peter Ernst von Criechingen, der Domherr Peter Ernst von Rollingen und die schwergeprüfte Familie von Schonen höchstwahrscheinlich erwünscht hatten, und von da wieder hinab durch das ganze Dorf. Hier wurde in der St. Matthäuskapelle und auf verschiedenen provisorisch errichteten Altären der Segen erteilt, bevor man nach dem Gotteshause zurückkehrte, wo zu Ehren des großen Schutzheiligen

En 1666, la Ville de Luxembourg se mit sous la protection de la Vierge, une mesure dictée par l'attente d'une nouvelle épidémie de peste.

gegen Pest und ansteckende Krankheiten für alle Pilger ein Hochamt abgehalten wurde" (Ons Hémecht, 1er juillet 1915).

Avant 1660 St. Roch était vénéré à l'église des Récollets à Luxembourg: „Der Muttergottesaltar stand in einer Seitenkapelle, die zugleich Sitz der Rochus- oder Pestbruderschaft war. Hier thronte das Gnadenbild U.L. Frau inmitten der Pestheiligen Rochus, Hadrian, Sebastian, Antonius des Einsiedlers, König Ludwigs des Heiligen von Frankreich, denen sich später der hl. Karl Borromäus zugesellte (+1584).

An den Freitagen wurde in der Kapelle ein feierliches Hochamt gesungen zu Ehren der Gottesmutter und des hl. Rochus; anschließend fand eine kleine Prozession im Kreuzgang statt. Die eigentliche Pest- oder Rochusprozession ging jedes Jahr am 16. August unter großer Beteiligung des Volkes und der städtischen Behörden von der Klosterkirche aus und bewegte sich durch die Hauptstraßen der Stadt" (Hémecht, 1 octobre 1966).

Détail amusant: en 1685 le curé de la paroisse Saint Nicolas à Luxembourg-Ville se plaignait de cette procession de saint Roch, organisée par l'abbé du Couvent franciscain des Récollets (lux. Knuedler): „Um 10 Uhr hielten die Rekollekten die St. Rochusprozession, und zwar missbräuchlich ausserhalb dem Bering ihres Klosters" – ladite procession s'était déroulée abusivement sur le territoire de sa paroisse. Le père gardien des Récollets s'excusant, un procès put être évité (Ons Hémecht, 11 juin 1922).

Une procession de Saint Sébastien se déroulait tous les ans à **Echternach** fin janvier. „Besonders wurde der hl. Sebastianus zu Zeiten der Pest hochverehrt, und die Sebastianus-Prozession, welche ebenfalls alten Ursprungs ist, zog trotz der schlechten Wege Theilnehmer aus fernen Landen hierhin.

SAINT SÉBASTIEN.

FROM THE ORIGINAL MARBLE BY J. GAUTHERIN, IN THE MUSEUM OF THE INSTITUTE BEAUX ARTS.

An derselben betheiligte sich auch 1512 der deutsche Kaiser Maximilian, der eine 350 Pfund schwere Wachskerze zum Opfer brachte. Seit der französischen Revolution nahmen nur mehr die Schulkinder an derselben Theil" (Obermosel-Zeitung, 24 janvier 1893) - après la Révolution française cette procession ne concernait plus que les élèves des classes primaires.

„Um halb zehn versammelten sich die Jungen und Mädchen in dem Hofe des alten Spitals, wo sie sich aufstellten. Die Gruppe, welche abwechselnd die grosse Sebastianskerze trug, bildete den Anfang. Ihr folgten die andern Schüler und sangen das uralte Lied. Nach den Jungens kamen die Mädchen mit ihrer Kerzen u. auch aus ihren Kehlen stieg die Melodie zu Ehren des heiligen Sebastian in den frostklaren Winterhimmel. Dann ging es durch Berkes, über den Marktplatz den Vulpert zur Basilika, wo der Pfarrer eine feierliche Messe zu Ehren des Beschützers von Pest und Feuer hielt" (Obermosel-Zeitung, 20 mai 1946).

Une autre procession de St. Sébastien, soutenue jusqu'à sa fin par toute la population – tant locale qu'internationale, se tenait à **Hollenfels**, fin janvier également: „In gläubigem Vertrauen haben die Hollenfelser am Eingange des Dorfes zur Seite der Eisch die Statue des hl. Sebastian in eine durch die Natur selbst gearbeitete interessante Nische eines hohen Felsens hingestellt, damit ihr hl. Schutzpatron schon von Weitem alle ansteckenden Krankheiten und Alles Böse vom Dörfchen weghalte" (Obermosel-Zeitung, 24 janvier 1885).

„In der Pfarrei Simmern (..) wurden zu Ehren des hl. Sebastianus und der hl. Lucia Bittprozessionen eingesetzt, an welchen, nach einer Urkunde vom Jahre 1697, sich viele Fremden beteiligten und reichliches Opfer spendeten. Diese Bittprozessionen gerieten später in Verfall, um schließlich aufgehoben zu werden" (Ons Hémecht, 1er juillet 1915).

Comment une petite localité comme Hollenfels a-t-elle pu devenir la rivale d'Echternach ?

L'explication n'est pas très difficile à trouver: en 1630 le seigneur de Hollenfels s'appelait Sébastien Tynner „der zu Ehren seines hl. Namenspatrons ein Benefizium am Altar der Schloßkapelle stiftete. Auch die kleine, damals mit Schindeln bedeckte Kapelle in der

> Les processions sont étalées sur la première moitié de l'année liturgique, l'automne restant réservé à la récolte, la fin de l'année étant toute axée sur la nativité.

Ortschaft vor dem äußern Tore der Schloßburg war dem hl. Sebastian geweiht" (Ons Hémecht, 1er juillet et 1er octobre 1933).
Il suffisait d'un seigneur avec prénom Sébastien.

Des processions de St. Antoine existaient jadis à Ehlerange et Rippig: „Rippig. Am 17. Jan. fand hier die Wallfahrt zum hl. Antonius statt, welcher als Schutzpatron gegen die Krankheilen der Schweine verehrt wird. Es herrschte ein reges Leben in unserer sonst so stillen Ortschaft" (Obermosel-Zeitung, 20 janvier 1888).

Ehleringen, 6. Mai. Am nächsten Freitag, den 10. Mai, findet hier die Feier des Antoniusfestes statt, bekannt unter dem Namen ‚der große Freitag'. Diese im ganzen Minettsbassin bekannte Wallfahrt zum hl. Antonius, führt alljährlich von nah und fern zahlreiche Pilger herbei, welche diesen Heiligen zu verehren kommen, damit auf seine Fürbitte ansteckende Krankheiten und sonstige Übel von ihren Haustieren fern bleiben mögen" (Luxemburger Wort, 7 mai 1907).

„Seit Menschengedenken besteht in unserm Dörfchen eine früher sehr besuchte Wallfahrt zum hl. Antonius dem Einsiedler, auch der Große genannt. Besonders bekannt war der sogenannte ‚Große Freitag', welcher alljährlich am Tage nach Christi Himmelfahrt fällt. Von nah und fern kamen die Gläubigen gepilgert, um beim großen Schutzheiligen Antonius Hilfe zu suchen in verschiedenen Anliegen des Leibes und der Seele, besonders in Not und Krankheit bei Mensch und Vieh" (Luxemburger Wort, 13 mai 1947).

Une procession de la Vierge Marie venait s'y rajouter en 1624. Le 8 décembre 1624 une première procession mena les étudiants du lycée des jésuites vers le glacis de la ville, où le père Jacques Brocquart avait dressé une statuette de la Vierge en plein air - au pied d'une croix. Chapelle en dur élevée en 1625/26.

En 1639 l'afflux des pèlerins avait pris une telle ampleur que la vénération dut être organisée: la statue fut amenée à l'église des jésuites à l'intérieur de la forteresse pour une 'octave', qui débutait le deuxième dimanche d'octobre - le quatrième dimanche après Pâques à partir de 1680.

Face à l'ampleur des processions l'octave dut être rallongé à 2 semaines en 1921 et débute le troisième dimanche après Pâques depuis lors – la seule 'octave' au monde à s'étendre sur 2 semaines.

La procession de clôture continue à rassembler tous les ans dynastie, gouvernement et gouvernés autour de l'autel impressionnant élevé dans le choeur de la cathédrale de Luxembourg.

Une procession suivie par tout un chapelet d'événements semblables: „Kein Oktavpilger soll die Stadt verlassen, ohne ein Andenken mitzunehmen. Das schönste Geschenkwerk dieses Jahres ist das ‚Marianische Luxemburg' von Montesilva [Pseudonyme de J.-Pierre Reichling (1869-1939), curé de Reckange-s. Mess]; es enthält die kurze Geschichte von dreißig Marienwallfahrten unseres Landes, welche von vielen Luxemburgern fleißig besucht werden" (Luxemburger Wort, 6 mai 1936).

30 pélérinages de Sainte Marie au grand-duché, qui eut cru.

Culte des saints, oui, mais au moment approprié: les processions sont étalées sur la première moitié de l'année liturgique, l'automne restant réservé à la récolte, saison particulièrement fastidieuse pour une société agricole et les fêtes de gratitude qui suivaient; la fin de l'année était toute axée sur la nativité.

St. Sébastien	20 janvier	Echternach, Hollenfels,
St. Adrien	5 mars	L.-Ville,
St. Antoine	lendemain de l'ascension qui est fêtée, elle, le 14ème jour après Pâques	Ehlerange
Ste. Vierge	5ème dimanche après Pâques	L.-Ville
St. Roch	16 août	Diekirch, Ehnen, Esch-s.-Sûre, Grevenmacher, Hassel, Simmern, Vianden et Wiltz.

Je termine sur un bel exemple d'une mise en quarantaine et le contournement du réglement:

„Als zu Anfang des 17. Jahrhunderts der „Schwarze Tod» auch zu Heffingen ausgebrochen war, und nun die Bewohner dieses Ortes nach Trier wallfahrten, wurden sie in die Domkirche erst eingelassen, da sie erklärten, von Eichenfels (anderer Name für Altburg oder Heffingen), zu sein, weil dieser Name nicht, wie der von Heffingen, auf der Liste der von der Seuche angesteckten Ortschaften stand" (Engling, Publ. hist. III p.183, cit. Ons Hémecht, 1er février 1912). ■

smectaGo®

Diosmectite 3g

NEW

Arrête et traite la diarrhée !
où que vous soyez !

1. CLINIQUEMENT PROUVÉ : smectaGo® ARRÊTE ET TRAITE LA DIARRHÉE
2. Traitement sûr qui n'est ni absorbé, ni métabolisé
3. Approche naturelle, respecte la physiologie de l'intestin sans effet secondaire
4. Sticks prêts à l'emploi pour une assimilation rapide*

Dispositif médical
12 sticks

PP : 10,95 €
CNK : 3967-916

Disponible à votre pharmacie.

Traitement de premier choix en cas de diarrhée aiguë à partir de 8 ans et en cas de diarrhée chronique ou des douleurs abdominales chez les adultes

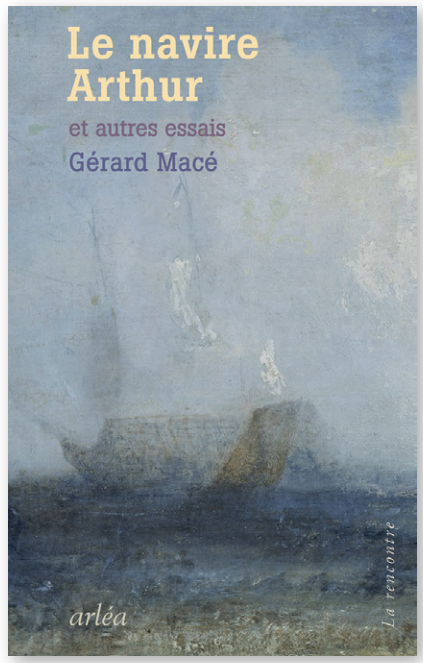
Découvrez smectaGo® et conseils pour votre patients: www.transitintestinal.be

CERES pharma

IPSEN Innovation for patient care

Le navire Arthur et autres essais

Gérard Macé est un poète, essayiste, traducteur et photographe français né à Paris en 1946. Sa bibliographie est impressionnante. Il a publié depuis 1974, principalement aux éditions Gallimard, des livres qui sont autant d'interrogations, de rêveries sur les lieux et les signes, sous la forme du poème en prose, Bois dormant, de l'essai, Le manteau de Fortuny, ou de la narration, Le dernier des Egyptiens.



Embarqué sur le navire Arthur qui vogue vers les Antilles au XIXe siècle, le médecin hygiéniste Alexandre Parent du Châtelet fait face à des épidémies terribles. Le docteur Adrien Proust, de son côté, lutte contre la peste et le choléra. L'auteur invoque aussi dans son récit le mythe du docteur Destouches, afin de mettre en garde contre l'hygiénisme irraisonné.

En suivant le parcours de trois médecins - Parent-Duchâtelet confronté aux épidémies sur le navire Arthur vers les Antilles au XIXe siècle; le docteur Adrien Proust (père de Marcel) dans sa lutte contre la peste et le choléra; ou le mythe du docteur Destouches -, Gérard Macé dénonce un hygiénisme qui peut se transformer en eugénisme, ou en pureté imaginaire, quand la raison n'est plus à l'œuvre. ■

Salon Antonini à re-découvrir

Le salon Antonini de Dudelange prend un nouveau départ avec à son bord une nouvelle équipe plus expérimentée et plus dynamique. C'est Jérome qui est aux commandes du salon avec Elodie à ses côtés. Antonia est également présente, soucieuse de l'équilibre de son salon.

Venez découvrir cet agréable salon de coiffure spacieux et bien équipé. On s'y sent un peu comme à la maison et on vient ici pour les prestations de qualité mais aussi pour passer un bon moment de détente et de convivialité. Jérome et Elodie s'adaptent à leurs clients et savent d'instinct s'ils ont envie de tranquillité ou envie de discuter. On peut dire de Jérome qu'il est passionné par son métier qu'il exerce depuis 19 ans. CAP et BP en poche, il a également suivi durant toute sa carrière des formations (Barbier est la dernière en date) car il souhaite être toujours à la pointe des tendances. Il est apprécié pour son professionnalisme et son perfectionnisme. Son oeil averti fait qu'il analyse rapidement vos demandes, vos envies et sait si cela vous correspondra ou pas. Jérome vous façonnera une image dans l'objectif de vous magnifier grâce à sa «French Touch».

Elodie quant à elle, est détentrice du CAP et du BP et vous fera profiter de ses 15 ans d'expérience professionnelle. Son point fort est la «dame»: elle est experte en colorimétrie et en chignons. Les client(e)s l'apprécient pour son naturel et son pep's. C'est une excellente communicante.

Le salon Antonini vous propose tout son professionnalisme, les conseils d'une équipe de coiffeurs passionnés, une grande qualité de prestations et des produits haut de gamme (Wella Professionals). ■

Salon Antonini - 2, rue de la Libération - L-3510 Dudelange - Tél : +352 51 58 68

@Salon Antonini Dudelange

AVANTAGES Semper LUXEMBOURG

GAGNEZ

> Des exemplaires *Le navire Arthur* de Gérard Macé

Merci aux éditions arléa

> 1 bon cadeau homme: rasage traditionnel/shampooing/coupe/coiffage

> 1 bon cadeau femme: coloration/shampooing/coupe/brushing

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

C'EST ERIC MERTENS QUI LE DIT...

N°123 AVRIL 2020
Semper LUXEMBOURG
MADE IN LUXEMBOURG

Directeur général
Dr Eric Mertens
drmertens@dsb.lu

Secrétaire de rédaction
Françoise Moitroux
fmoitroux@dsb.lu

Rédaction
Céline Buldgen
cbuldgen@dsb.lu

Sandrine Stauner-Facques
sstauner@dsb.lu

Directrice artistique
Nathalie Ruykens
nruykens@dsb.lu

Photographes Semper
Michel Brumat, Dominique Gaul

Ont collaboré à ce numéro
Dr H. Kugener, Samuel

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

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

www.dsb.lu

FSC www.fsc.org MIXTE Papier issu de sources responsables FSC® C008551

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

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 (≥ 1/10), fréquent (≥1/100, <1/10); peu fréquent (≥1/1.000, <1/100); rare (≥1/10.000, < 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: asthma. 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 melena. Affections du système nerveux: Fréquence inconnue: céphalées, sensations de vertige. Très rare: fatigue, insomnies, irritabilité. Affections hépatobiliaires: Fré-quence 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 MARCHE: GlaxoSmithKline Consumer Healthcare s.a./n.v., Site Apollo, Avenue Pascal, 2-4-6, B-1300 Wavre. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE: BE440422. Mode de délivrance: Médicament non soumis à prescription médicale. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 06/2013; Date d'approbation: 11/2016.

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

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*

INFORMATION UNIQUEMENT DESTINÉE AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.
Trade marks are owned by or licensed to the GSK group of companies.
CHBE/CHVOLT/0007/19 rédigé le 03/2019.

* 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)

Pradaxa®

dabigatran etexilate

Praxbind®

idarucizumab

PC-BE-101024 04/2020

Boehringer Ingelheim