

MAGAZINE MÉDICO-CHIRURGICAL

K-KLINIK

www K-KLINIK.lu
Janvier - Février 2019
N° 8



CONFIDENCE
THROUGH LONG-TERM EXPERIENCE*¹⁻³

	Ambulant price	Hospital price
GILENYA® 0.5 mg - 28 capsules	28 x € 61,85	28 x € 61,60

Now Approved
as the first and only oral disease-modifying treatment for **children and young adults with RRMS**!^{4,5}



▼ 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 "Undesirable effects" for how to report adverse reactions.

Name: Gilenya 0.25 mg hard capsules. Gilenya 0.5 mg hard capsules. **Qualitative and quantitative composition:** Gilenya 0.25 mg hard capsules: Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules: Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride). For a full list of excipients, see complete scientific leaflet. **Pharmaceutical form:** Hard capsule. **Gilenya 0.25 mg hard capsules:** Capsule of 16 mm with ivory opaque cap and body, with black radial imprint "FTY 0.25mg" on cap and black radial band on body. **Gilenya 0.5 mg hard capsules:** Capsule of 16 mm with bright yellow opaque cap and white opaque body, imprint with black ink, "FTY0.5 mg" on cap and two radial bands imprinted on the body with yellow ink. **Therapeutic indications:** Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see full leaflet). Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. **Posology and method of administration:** The treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in multiple sclerosis. **Posology:** In adults, the recommended dose of Gilenya is one 0.5 mg capsule taken orally once daily. In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight: - Paediatric patients with body weight ≥ 40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - Paediatric patients with body weight < 40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily. Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules. When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the same first dose monitoring as for treatment initiation. Gilenya can be taken with or without food. The capsules should always be swallowed intact, without opening them. The same first dose monitoring as for treatment initiation is recommended when treatment is interrupted for - 1 day or more during the first 2 weeks of treatment - more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment - more than 2 weeks after one month of treatment. If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned. **Special populations. Elderly population:** Gilenya should be used with caution in patients aged 65 years and over due to insufficient data on safety and efficacy. **Renal impairment:** Gilenya was not studied in patients with renal impairment in the multiple sclerosis pivotal studies. Based on clinical pharmacology studies, no dose adjustments are needed in patients with mild to severe renal impairment. **Hepatic impairment:** Gilenya must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Although no dose adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating treatment in these patients. **Paediatric population:** The safety and efficacy of Gilenya in children aged below 10 years have not yet been established. No data are available. There are very limited data available in children between 10-12 years old (see sections 4.4, 4.8 and 5.1 of the complete scientific leaflet). **Method of administration:** This medicinal product is for oral use. **Contraindications:** Immunodeficiency syndrome. Patients with increased risk for opportunistic infections, including immunocompromised patients (including those currently receiving immunosuppressive therapies or those immunocompromised by prior therapies). Severe active infections, active chronic infections (hepatitis, tuberculosis). Active malignancies. Severe liver impairment (Child-Pugh class C). Patients who in the previous 6 months had myocardial infarction (MI), unstable angina pectoris, stroke/transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure (requiring inpatient treatment), or New York Heart Association (NYHA) class III/IV heart failure. Patients with severe cardiac arrhythmias requiring anti-arrhythmic treatment with class Ia or class III anti-arrhythmic medicinal products. Patients with second-degree Mobitz type II atrioventricular (AV) block or third-degree AV block, or sick-sinus syndrome, if they do not wear a pacemaker. Patients with a baseline QTc interval ≥ 500 msec. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile. Adverse reactions reported with Gilenya 0.5 mg in Studies DZ301 (FREEDOMS) and DZ302 (TRANSFORMS) are shown below. Adverse reactions derived from post-marketing experience with Gilenya via spontaneous case reports or literature cases are also reported. Frequencies were defined using the following convention: very common ($\geq 1/10$), common ($\geq 1/100$ to $< 1/10$), uncommon ($\geq 1/1,000$ to $< 1/100$), rare ($\geq 1/10,000$ to $< 1/1,000$), very rare ($< 1/10,000$); not known (cannot be estimated from the available data). **Tabulated list of adverse reactions: Infections and infestations:** Very common: influenza, sinusitis. Common: herpes viral infections, bronchitis, tinea versicolor. Uncommon: pneumonia. Not known: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) **, cryptococcal infections **, **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps):** Common: basal cell carcinoma. Uncommon: malignant melanoma ***. Rare: lymphoma **, squamous cell carcinoma ****. Very rare: Kaposi's sarcoma ****. Not known: Merkel cell carcinoma ****. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: lymphopenia, leucopenia. Uncommon: thrombocytopenia. Not known: peripheral oedema **. **Immune system disorders:** Not known: hypersensitivity reactions, including rash, urticaria and angioedema upon treatment initiation **. **Psychiatric disorders:** Common: depression. Uncommon: depressed mood. **Nervous system disorders:** Very common: headache. Common: dizziness, migraine. Uncommon: Seizure. Rare: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) **. **Eye disorders:** Common: vision blurred. Uncommon: macular oedema. **Cardiac disorders:** Common: bradycardia, atrioventricular block. Very rare: T-wave inversion **. **Vascular disorders:** Common: hypertension. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: cough. Common: dyspnoea. **Gastrointestinal disorders:** Very common: diarrhoea. Uncommon: nausea **. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: eczema, alopecia, pruritus. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: back pain. Common: myalgia, arthralgia. **General disorders and administration site conditions:** Common: asthenia. **Investigations:** Very common: hepatic enzyme increased (increased ALT, gamma glutamyltransferase, aspartate transaminase). Common: blood triglycerides increased. Uncommon: neutrophil count decreased. *Not reported in Studies FREEDOMS, FREEDOMS II and TRANSFORMS. The frequency category was based on an estimated exposure of approximately 10,000 patients to fingolimod in all clinical trials. **PML and cryptococcal infections (including cases of cryptococcal meningitis) have been reported in the post-marketing setting (see section 4.4 of the complete scientific leaflet). ***Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature. ****The frequency category and risk assessment were based on an estimated exposure of more than 24,000 patients to fingolimod 0.5 mg in all clinical trials. **Description of selected adverse reactions. Infections:** In multiple sclerosis clinical studies the overall rate of infections (65.1%) at the 0.5 mg dose was similar to placebo. However, lower respiratory tract infections, primarily bronchitis and to a lesser extent herpes infection and pneumonia were more common in Gilenya-treated patients. Some cases of disseminated herpes infection, including fatal cases, have been reported even at the 0.5 mg dose. In the post-marketing setting, cases of infections with opportunistic pathogens, such as viral (e.g. varicella zoster virus [VZV], John Cunningham virus [JCV] causing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, herpes simplex virus [HSV]), fungal (e.g. cryptococci including cryptococcal meningitis) or bacterial (e.g. atypical mycobacterium), have been reported, some of which have been fatal. Human papilloma virus (HPV) infection, including papilloma, dysplasia, warts and HPV-related cancer, has been reported under treatment with fingolimod in the post-marketing setting. Due to the immunosuppressive properties of fingolimod, vaccination against HPV should be considered prior to treatment initiation with fingolimod taking into account vaccination recommendations. Cancer screening, including Pap test, is recommended as per standard of care. **Macular oedema:** In multiple sclerosis clinical studies macular oedema occurred in 0.5% of patients treated with the recommended dose of 0.5 mg and 1.1% of patients treated with the higher dose of 1.25 mg. The majority of cases occurred within the first 3-4 months of therapy. Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but others were asymptomatic and diagnosed on routine ophthalmological examination. The macular oedema generally improved or resolved spontaneously after discontinuation of Gilenya. The risk of recurrence after re-challenge has not been evaluated. Macular oedema incidence is increased in multiple sclerosis patients with a history of uveitis (17% with a history of uveitis vs. 0.6% without a history of uveitis). Gilenya has not been studied in multiple sclerosis patients with diabetes mellitus, a disease which is associated with an increased risk for macular oedema. In renal transplant clinical studies in which patients with diabetes mellitus were included, therapy with fingolimod 2.5 mg and 5 mg resulted in a 2-fold increase in the incidence of macular oedema. **Bradycardia/arrhythmia:** Initiation of Gilenya treatment results in a transient decrease in heart rate and may also be associated with atrioventricular conduction delays. In multiple sclerosis clinical studies the maximal decline in heart rate was seen within 6 hours after treatment initiation, with declines in mean heart rate of 12-13 beats per minute for Gilenya 0.5 mg. Heart rate below 40 beats per minute in adults, and below 50 beats per minute in paediatric patients, was rarely observed in patients on Gilenya 0.5 mg. The average heart rate returned towards baseline within 1 month of chronic treatment. Bradycardia was generally asymptomatic but some patients experienced mild to moderate symptoms, including hypotension, dizziness, fatigue and/or palpitations, which resolved within the first 24 hours after treatment initiation. In multiple sclerosis clinical studies first-degree atrioventricular block (prolonged PR interval on ECG) was detected after treatment initiation in adult and paediatric patients. In adult clinical trials it occurred in 4.7% of patients on fingolimod 0.5 mg, in 2.6% of patients on intramuscular interferon beta-1a, and in 1.6% of patients on placebo. Second-degree atrioventricular block was detected in less than 0.2% adult patients on Gilenya 0.5 mg. In the post-marketing setting, isolated reports of transient, spontaneously resolving complete AV block have been observed during the six-hour monitoring period following the first dose of Gilenya. The patients recovered spontaneously. The conduction abnormalities observed both in clinical trials and post-marketing were typically transient, asymptomatic and resolved within the first 24 hours after treatment initiation. Although most patients did not require medical intervention, one patient on Gilenya 0.5 mg received isoprenaline for asymptomatic second-degree Mobitz II atrioventricular block. In the post-marketing setting, isolated delayed onset events, including transient asystole and unexplained death, have occurred within 24 hours of the first dose. These cases have been confounded by concomitant medicinal products and/or pre-existing disease. The relationship of such events to Gilenya is uncertain. **Blood pressure:** In multiple sclerosis clinical studies Gilenya 0.5 mg was associated with an average increase of approximately 3 mmHg in systolic pressure and approximately 1 mmHg in diastolic pressure, manifesting approximately 1 month after treatment initiation. This increase persisted with continued treatment. Hypertension was reported in 6.5% of patients on fingolimod 0.5 mg and in 3.3% of patients on placebo. In the post-marketing setting, cases of hypertension have been reported within the first month of treatment initiation and on the first day of treatment that may require treatment with antihypertensive agents or discontinuation of Gilenya. **Liver function:** Increased hepatic enzymes have been reported in adult and paediatric multiple sclerosis patients treated with Gilenya. In clinical studies 8.0% and 1.8% of adult patients treated with Gilenya 0.5 mg experienced an asymptomatic elevation in serum levels of ALT of ≥ 3 ULN (upper limit of normal) and ≥ 5 ULN, respectively. Recurrence of liver transaminase elevations has occurred upon re-challenge in some patients, supporting a relationship to the medicinal product. In clinical studies, transaminase elevations occurred at any time during treatment although the majority occurred within the first 12 months. ALT levels returned to normal within approximately 2 months after discontinuation of Gilenya. In a small number of patients (N=10 on 1.25 mg, N=2 on 0.5 mg) who experienced ALT elevations ≥ 5 ULN and who continued on Gilenya therapy, the ALT levels returned to normal within approximately 5 months. **Nervous system disorders:** In clinical studies, rare events involving the nervous system occurred in patients treated with fingolimod at higher doses (1.25 or 3.0 mg) including ischaemic and haemorrhagic strokes and neurological atypical disorders, such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like events. Cases of seizures, including status epilepticus, have been reported with the use of Gilenya in clinical studies and in the post-marketing setting. **Vascular disorders:** Rare cases of peripheral arterial occlusive disease occurred in patients treated with fingolimod at higher doses (1.25 mg). **Respiratory system:** Minor dose-dependent reductions in values for forced expiratory volume (FEV₁) and diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) were observed with Gilenya treatment starting at month 1 and remaining stable thereafter. At month 24, the reduction from baseline values in percentage of predicted FEV₁ was 2.7% for fingolimod 0.5 mg and 1.2% for placebo, a difference that resolved after treatment discontinuation. For DLCO the reductions at month 24 were 3.3% for fingolimod 0.5 mg and 2.7% for placebo. **Lymphomas:** There have been cases of lymphoma of different varieties, in both clinical studies and the post-marketing setting, including a fatal case of Epstein-Barr virus (EBV) positive B-cell lymphoma. The incidence of lymphoma (B-cell and T-cell) cases was higher in clinical trials than expected in the general population. Some T-cell lymphoma cases were also reported in the post-marketing setting, including cases of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). **Haemophagocytic syndrome:** Very rare cases of haemophagocytic syndrome (HPS) with fatal outcome have been reported in patients treated with fingolimod in the context of an infection. HPS is a rare condition that has been described in association with infections, immunosuppression and a variety of autoimmune diseases. **Paediatric population:** In the controlled paediatric trial DZ311 (see section 5.1 of the complete scientific leaflet), the safety profile in paediatric patients (10 to below 18 years of age) receiving fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg daily was overall similar to that seen in adult patients. There were, nevertheless, more neurological and psychiatric disorders observed in the study. Caution is needed in these subgroups due to very limited knowledge available from the clinical study. In the paediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of fingolimod-treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients. Depression and anxiety are known to occur with increased frequency in the multiple sclerosis population. Depression and anxiety have also been reported in paediatric patients treated with fingolimod. Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on fingolimod. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Marketing authorisation holder and number(s):** Novartis European Limited, Vista Building, Elm Park, Merion Road, Dublin 4, Ireland. **Gilenya 0.25 mg hard capsules:** EU/111/677/007-008. **Gilenya 0.5 mg hard capsules:** EU/111/677/001-006. **Delivery:** Medicinal product subject to prescription. **Date of revision of the text:** 17.12.2018.

References:
1. Kappos L et al. Neurology 2015; 84(15): 1582-1591. 2. Montalban X et al. Journal of Neurology 2015; 262(12): 2627-2634. 3. Cohen JA et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016. 4. SmPC Gilenya 17/12/2018. 5. EMA approval: Commission Implementing Decision of 22.11.2018 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)1889(final) for "GILENYA - Fingolimod", a medicinal product for human use.
* Based on indication for adults.
* In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight: - body weight ≥ 40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - body weight < 40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily.
BE1901952662 - 29/01/2019





Dr BANU Cristiana-Astra,
Médecin spécialiste en cardiologie,
Présidente de la Société Luxembourgeoise
de Cardiologie (SLC)

AVANT-PROPOS

Chères Collègues et Chers Collègues,

Vous trouverez dans ce numéro un cas clinique concernant une hypokaliémie iatrogène.

L'intérêt de ce cas clinique est qu'une préparation banale pour un examen courant peut se transformer en urgence vitale chez des patients fragiles.

K-KLINIK Magazine nous permet d'échanger nos expériences quotidiennes ; qu'elles soient surprenantes, négatives ou positives, cela nous permet d'apprendre chaque jour un peu plus.

C'est un lieu de partage, de diffusion de bonnes pratiques : partager des cas cliniques et dossiers intéressants, discuter ensemble des nouvelles thérapies et des nouvelles prises en charge est bénéfique pour tous.

Plus particulièrement concernant la cardiologie au Luxembourg, nous avons créé la SLC (Société Luxembourgeoise de Cardiologie), où je tiens à remercier le Dr Beissel pour l'excellent travail fourni depuis de nombreuses années afin de promouvoir notre spécialité.

Depuis janvier 2019, j'ai repris le flambeau, et ma mission sera de poursuivre son action et de mettre en avant la cardiologie au Luxembourg, mais aussi hors de nos frontières.

Cette mission comprend aussi le partage et la communication avec les autres spécialités.

K-KLINIK Magazine permet entre autres de partager nos expériences interdisciplinaires.

Bonne lecture

Comment Publier votre Cas Clinique dans K-KLINIK

Cher(e)s Collègues

K-KLINIK est un magazine fait par les Professionnels de la Santé
pour les Professionnels de la Santé.

Vos Cas Cliniques nous intéressent.
Venez les partager avec nous.

Comment Publier votre Cas Clinique :

Pour cela, il suffit de nous contacter au **621 25 22 10**
et de nous faire parvenir les éléments du dossier (**Cas réel**)

Laissez-vous guider :

Nous vous aidons à toutes les étapes de la réalisation.

Nous pouvons, même, soumettre votre Cas Clinique exposé
à un expert de la discipline, si vous le souhaitez.

Nous sommes là pour vous aider.

Direction K-KLINIK



Dr MANAVI H.-R.
Médecin spécialiste en
gériatrie à Esch-sur-Alzette
Rédacteur en chef

EDITO

K-KLINIK est « un magazine fait par les professionnels de la santé pour les professionnels de la santé »

Chères Collègues et Chers Collègues,

C'est toujours avec autant de plaisir que je vous annonce le nouveau numéro de votre magazine : **K-KLINIK N° 8 Janvier-Février 2019**.

J'ai l'honneur de vous annoncer que Dr BANU Cristiana, médecin spécialiste en cardiologie et également présidente de la Société Luxembourgeoise de Cardiologie (SLT), depuis janvier 2019, s'est jointe à nous pour partager son expérience et ses compétences avec nos lecteurs et lectrices.

Nous souhaitons à notre chère collègue la bienvenue et souhaitons, également, une longue et fructueuse collaboration.

D'autre part, le 12 mars est la journée mondiale de glaucome.

C'est pourquoi nous avons choisi les glaucomes comme sujet de ce numéro.

Nous parlons des glaucomes, car il y a des multitudes de formes de glaucomes ; les causes et les origines varient et, de plus, ils n'ont pas le même traitement.

On estime à 70 millions le nombre de personnes atteintes de glaucomes, dont près de la moitié ne le sait pas encore ! Pour ainsi dire, le diagnostic est quasiment toujours tardif. Le nerf optique est atteint de façon irréversible et le champ visuel est touché en périphérie.

C'est la deuxième cause de cécité en France (après la DMLA) et aussi une cause majeure de cécité dans le monde.

Cette pathologie touche aussi bien les personnes âgées, les adultes jeunes, les enfants, même les nouveau-nés, aussi bien les hommes que les femmes.

Cette pathologie évolue insidieusement, et peut entraîner une cécité.

C'est pourquoi le diagnostic est toujours tardif.

Les lésions causées sur le nerf optique sont irréversibles.

Nos voisins anglais appellent le glaucome : « sneak-theif of sight ».

Ce qui pourrait être traduit en français par « voleur silencieux de la vue ».

Nous espérons que le **DOSSIER K-KLINIK** vous sensibilisera davantage sur cette maladie ; sans signe clinique particulier, et vous démontre l'intérêt d'un dépistage précoce.

Bien qu'il n'y ait pas de guérison, nous disposons tout de même de traitements efficaces pour ralentir ou stopper la maladie.

Je tiens toujours à vous rappeler, mes chères collègues et chers collègues, que vous pouvez, également, exposer vos **cas cliniques**.

Pour cela, il suffit de nous contacter afin que nous vous guidions et que nous vous aidions dans la rédaction et la mise en page. Nous sommes là pour faciliter votre travail.

Quant à moi, je vous souhaite une bonne lecture, et je reste à votre écoute pour améliorer et adapter à vos besoins les futurs numéros de **K-KLINIK**.

Dr MANAVI, Rédacteur en chef

Mentions légales

Éditeur : KKLINIK Sàrl	N° TVA : LU29285949	N° d'Identité nationale :	20172418520
Rédacteur en chef :	Dr MANAVI H.-R.	Directrice éditoriale :	Madame CLATOT Stéphanie
Correction :	M. HUGOT Denis		denishugot@aol.com

www.K-KLINIK.lu le site a été réactualisé en novembre 2018

Imprimeur : Luxgeston /www.luxgeston.com

Les cas cliniques exposés dans le magazine **K-KLINIK** ne comportent pas de publicité.

Dans chaque **K-KLINIK**, les auteurs vous proposent un schéma diagnostique et thérapeutique sous leur propre responsabilité.

En aucun cas **KKLINIK Sàrl** ne peut être tenu pour responsable des opinions des auteurs.

Les publicités sont publiées sous la seule responsabilité des annonceurs (contrat).

Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction, par quelque procédé que ce soit, sont interdits.

K-KLINIK

La Direction et toute l'équipe de **K-KLINIK** tiennent à remercier chaleureusement les personnes qui ont participé à l'élaboration de ce numéro :

Dr BANU Cristiana-Astra

Dr COITO Sylvie

Dr GIDENNE Stéphane

Mme LOUVEL Sophie

M. MERGEN Frank

Mme RAMOS Fernanda

M. SALLES Damien

Dr SCARPELLINI Maurizio

Dr THEISEN Robert



ketterthill

LABORATOIRES D'ANALYSES MÉDICALES

VALEURS DE REFERENCES

	FEMMES	HOMMES	
Hématologie			
Erythrocytes	3.80-5.30	4.20-5.80	T / l
Hémoglobine	12.0-16.0	13.0-17.0	g / dl
Hématocrite	34.0-47.0	37.0-50.0	%
Leucocytes		4.000-10.000	G / l
Plaquettes		150-400	G / l
Biochimie hémat			
Ferritine	10-205	22-275	ng / ml
Coefficient de Saturation de la transferrine		15.0-45.0	%
Bilan rénal			
Créatinine	0.6-1.1	0.7-1.2	mg / dl
DFG (MDRD)		> 60	ml / min / m ²
Urée	15-40	19-44	mg / dl
Acide urique	2.6-6.0	3.5-7.2	mg / dl
Ionogramme			
Sodium		136-145	mmol / l
Potassium		3.5-5.1	mmol / l
Chlore		98-110	mmol / l
Calcium		8.4-10.2	mg / dl
Magnesium		1,7-2,2 < 20 ans 1,6-2,6 > 20 ans	mg / dl mg / dl
Hémostase-Coagulation			
D-Dimères		< 500	ng / ml
Bilan glucidique			
Glycémie		70-105	mg / dl
Hb A1c		4.0-6.0	%
Bilan lipidique			
Cholestérol total		Pas de valeurs de référence.	
Cholestérol H.D.L.		A évaluer en fonction des autres facteurs de risque cardio-vasculaire.	
Triglycérides		< 150	mg / dl
Protéines			
Protéines totales		64-83	g / l
Albumine		38.0-55.0	g / l
CRP		< 5	mg / l
Bilan hépato-pancréatique			
Bilirubine totale		0.3-1.2	mg / dl
G.G.T.	9-36		UI / lI
G.O.T.		5-34	UI / l
G.P.T.		< 55	UI / l
Lipase		8-78	U / l
Enzyme musculaire			
C.P.K. Totale	< 170	< 300	U / l
C.K. MB Massique	< 3.2	< 4.5	ng / ml
Enzymes cardiaques			
BNP		< 100	pg / ml
Troponine I hs	< 16	< 34	pg / ml
Hormones			
TSH		0.35-4.5	mUI / l
T4 libre		0.7-1.5	ng / dl
T3 Libre		1.7-3.7	pg / ml
Marqueurs tumoraux			
PSA		< 4.00	ng / ml

DENOMINATION DU MEDICAMENT : PALEXIA RETARD 25 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 50 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 100 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 150 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 200 mg comprimés à libération prolongée, PALEXIA RETARD 250 mg comprimés à libération prolongée. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé à libération prolongée contient 25 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 50 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 100 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 150 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 200 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Chaque comprimé à libération prolongée contient 250 mg de tapentadol (sous forme de chlorhydrate). Excipients avec effet notoire : PALEXIA RETARD 25 mg contient 1,330 mg de lactose. PALEXIA RETARD 50 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 100 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 150 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 200 mg contient 3,026 mg de lactose. PALEXIA RETARD 250 mg contient 3,026 mg de lactose. **FORME PHARMACEUTIQUE:** Comprimé à libération prolongée. [25 mg]: comprimés pelliculés légèrement brun-orangés et oblongs (5,5 mm x 10 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H9" de l'autre côté. [50 mg]: comprimés pelliculés blancs et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H1" de l'autre côté. [100 mg]: comprimés pelliculés jaune pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H2" de l'autre côté. [150 mg]: comprimés pelliculés rose pâle et oblongs (6,5 mm x 15 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H3" de l'autre côté. [200 mg]: comprimés pelliculés orange pâle et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H4" de l'autre côté. [250 mg]: comprimés pelliculés brun-rouge et oblongs (7 mm x 17 mm) marqués du logo Grünenthal d'un côté et de "H5" de l'autre côté. **Indications thérapeutiques:** PALEXIA RETARD est indiqué pour le traitement des douleurs sévères et chroniques chez l'adulte qui ne peuvent être contrôlées adéquatement qu'avec des analgésiques de type opioïde. **Posologie et mode d'administration:** Le schéma d'administration doit être ajusté à chaque patient en fonction de la gravité des douleurs à traiter, des traitements précédents et des possibilités de surveillance du patient. PALEXIA RETARD doit être pris 2 fois par jour, approximativement toutes les 12 heures. **Installation du traitement** Installation du traitement chez des patients ne prenant pas d'analgésiques morphiniques. Les patients doivent débuter le traitement avec la prise deux fois par jour d'un comprimé à libération prolongée de tapentadol à 50 mg. Installation du traitement chez des patients prenant déjà des analgésiques morphiniques. Lors d'un transfert d'un morphinique à PALEXIA RETARD et du choix de la dose de départ, il faudra tenir compte de la nature, de l'administration et de la dose quotidienne moyenne du médicament précédent. Il se peut que des doses initiales plus élevées de PALEXIA RETARD soient nécessaires pour les patients qui prennent déjà des morphiniques, par rapport à ceux n'en n'ayant pas pris avant l'instauration du traitement par PALEXIA RETARD. **Titration de la dose et dose d'entretien** Après l'instauration du traitement, la dose sera titrée de façon individuelle sous la supervision étroite du médecin prescripteur pour atteindre un niveau d'analgésie adéquat et limiter au minimum les effets indésirables. L'expérience provenant des essais cliniques a montré qu'un schéma de titration par paliers de 50 mg de tapentadol, sous la forme d'un comprimé à libération prolongée administré deux fois par jour tous les 3 jours permet d'atteindre un contrôle adéquat de la douleur chez la majorité des patients. Pour un ajustement individuel de la dose adapté aux besoins du patient, les comprimés à libération prolongée de 25 mg de tapentadol peuvent être utilisés. Des doses quotidiennes totales de PALEXIA RETARD supérieures à 500 mg de tapentadol n'ont pas encore été étudiées et ne sont des lors pas recommandées. **Arrêt du traitement** Des symptômes de retrait peuvent survenir après un arrêt brutal du traitement par tapentadol (voir rubrique 4.8). Lorsqu'un patient ne nécessite plus de traitement par tapentadol, il est conseillé de réduire progressivement la dose pour éviter des symptômes de retrait. **Insuffisance rénale** Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients en insuffisance rénale légère ou modérée (voir rubrique 5.2). PALEXIA RETARD n'a pas été étudié dans le cadre d'essais d'efficacité contrôlés chez des patients en insuffisance rénale sévère; son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Insuffisance hépatique** Un ajustement de la dose n'est pas nécessaire chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique légère (voir rubrique 5.2). PALEXIA RETARD devra être utilisé avec prudence chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée. Chez ces patients, le traitement devra débuter avec le dosage le plus faible, c'est-à-dire un comprimé à libération prolongée de tapentadol à 25mg, qui sera administré au maximum une fois toutes les 24 heures. Au début du traitement, une dose quotidienne supérieure à 50 mg de tapentadol sous forme de comprimé à libération prolongée n'est pas recommandée. La poursuite du traitement devra veiller au maintien de l'analgésie, avec une tolérance acceptable (voir rubriques 4.4 et 5.2). PALEXIA RETARD n'a pas été étudié chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère. Son utilisation n'est dès lors pas recommandée dans cette population (voir rubriques 4.4 et 5.2). **Patients âgés (personnes âgées d'au moins 65 ans)** En général, aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, la dose sera déterminée avec prudence, selon les recommandations, étant donné que les patients âgés ont plus de chances de présenter une diminution de la fonction rénale ou hépatique (voir rubriques 4.2 et 5.2). **Patients pédiatriques** La sécurité et l'efficacité de PALEXIA RETARD chez les enfants et les adolescents en dessous de 18 ans n'est pas établie. L'utilisation de PALEXIA RETARD n'est dès lors pas recommandée dans cette population. **MODE D'ADMINISTRATION** Les comprimés de PALEXIA RETARD doivent être pris en entier. Il ne faut pas briser ou mâcher les comprimés afin d'assurer que le mécanisme de libération

prolongée soit maintenu. PALEXIA RETARD doit être administré avec suffisamment de liquide. PALEXIA RETARD peut être pris avec ou sans nourriture. Il se peut que la matrice du comprimé ne soit pas digérée complètement et soit donc éliminée et retrouvée dans les selles du patient. Toutefois, cette observation n'a aucune pertinence clinique, étant donné que la substance active du comprimé aura déjà été absorbée. **CONTRE-INDICATIONS** PALEXIA RETARD est contre-indiqué, "chez les patients présentant une hypersensibilité au tapentadol ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. *dans les cas où des principes actifs possédant une activité agoniste sur les récepteurs morphiniques y sont contre-indiqués, c'est-à-dire les patients souffrant d'une dépression respiratoire importante (dans un contexte sans monitoring ou en l'absence d'équipement de réanimation) et les patients souffrant d'asthme bronchique aigu ou sévère ou en hypercapnie. * chez les patients qui présentent ou chez qui on suspecte un iléus paralytique "chez les patients en intoxication aiguë par l'alcool, les hypnotiques, les analgésiques à action centrale ou par des substances psychotropes (voir rubrique 4.5). **EFFETS INDESIRABLES** Les effets indésirables qui ont été observés par les patients lors d'essais cliniques contrôlés par placebo et pratiqués avec PALEXIA RETARD étaient principalement légers et modérés. Les effets indésirables les plus fréquents se rapportaient au système gastro-intestinal et au système nerveux central (nausées, vertiges, constipation, céphalées et somnolence). Le tableau ci-dessous reprend les effets indésirables qui ont été identifiés dans des études cliniques avec PALEXIA RETARD et après sa mise sur le marché. Ils sont listés par classe et par fréquence. Les fréquences sont définies par très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1.000$ à $< 1/100$); rare ($\geq 1/10.000$ à $< 1/1.000$); très rare ($< 1/10.000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections du système immunitaire :** peu fréquent : Hypersensibilité. **Médicamenteuse*** **Troubles du métabolisme et de la nutrition :** fréquent : Perte d'appétit. Peu fréquent : Perte de poids. **Affections psychiatriques :** fréquent : Anxiété, Humeur dépressive, Troubles du sommeil, Nervosité, Agitation. Peu fréquent : Désorientation, Etat confusional, Agitation, Troubles de la perception, Rêves étranges, Euphorie, rare : Dépendance aux médicaments, Pensées anormales. **Affections du système nerveux :** très fréquent : Vertiges, Somnolence, Céphalées. Fréquent : Troubles de l'attention, Tremblements, Contractions musculaires involontaires. Peu fréquent : Diminution de l'état de conscience, Troubles de la mémoire, Déficience mentale, Syncope, Sédation, Troubles de l'équilibre, Dysarthrie, hypoesthésie, Paresthésie, rare : Convulsions, Présyncope, Coordination anormale. **Affections oculaires :** peu fréquent : Troubles visuels. **Affections cardiaques :** peu fréquent : Augmentation du rythme cardiaque, Diminution du rythme cardiaque, palpitations. **Affections vasculaires :** fréquent : Rougissements, peu fréquent : Diminution de la pression artérielle. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** fréquent : Dyspnée, rare : Dépression respiratoire. **Affections gastro-intestinales :** très fréquent : Nausées, Constipation. Fréquent : Vomissements, Diarrhée, Dyspepsie. Peu fréquent : Gêne abdominale. Rare : Troubles de la vidange gastrique. Affections de la peau et du tissu sous-cutané : fréquent : Prurit, Hyperhidrose, Eruption cutanée. Peu fréquent : Urticaire. **Affections du rein et des voies urinaires :** peu fréquent : Hésitation urinaire, Pollakiurie. **Affections des organes de reproduction et du sein :** peu fréquent : Dysfonction sexuelle. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** fréquent : Asthénie, Fatigue, Sensation de changement de température corporelle, Sécheresse muqueuses, Œdème. Peu fréquent : Syndrome de sevrage de médicaments, Sensation étrange, Irritabilité. Rare : Sensation d'ivresse, Sensation de détente. * Après commercialisation, des événements rares d'angio-œdème, anaphylaxie et de choc anaphylactique ont été rapportés. Des études cliniques pratiquées avec PALEXIA RETARD pendant lesquelles les patients ont été exposés pendant

PALEXIA® retard	Prix public	Taux
60 x 50 mg	39,77 €	80%
60 x 100 mg	73,19 €	80%
60 x 150 mg	105,37 €	80%
60 x 200 mg	137,54 €	80%
60 x 250 mg	169,72 €	80%

NOUVEAU

CONFIDENCE IN PAIN CONTROL

» Double mécanisme d'action unique différent d'un opioïde classique¹



GRÜNENTHAL

PALEXIA® retard
tapentadol

1 an ont démontré peu de signes de sevrage lors d'une interruption abrupte du traitement. Lorsqu'ils apparaissent, ces effets étaient généralement classifiés de légers. Cependant, il est conseillé aux médecins d'être vigilants quant aux symptômes de sevrage (voir rubrique 4.2) et de traiter les patients en conséquence si ces symptômes devaient apparaître. Le risque de commettre un suicide ou d'avoir des idées suicidaires est plus élevé chez les patients souffrant de douleurs chroniques. En outre, les substances avec une influence prononcée sur le système monoaminergique ont été associées à un risque accru de cas de suicide chez les patients souffrant de dépression, en particulier au début du traitement. Pour le tapentadol, des données provenant d'études cliniques et de rapports post-marketing ne démontrent pas de risque accru. **Déclaration des effets indésirables suspects** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via Pour la Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles. Site internet: www.afmmps.be, e-mail: adversedrugreactions@fago-afmmps.be. Pour le Luxembourg: site internet: <http://www.ms.public.lu/fr/activites/pharmacie-medicament/index.html> **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** SA Grünenthal NV, Lenneke Marelaan 8, 1932 St. Stevens-Woluwe, Belgique. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE :** 25 mg : BE425241, 50 mg : 100 mg : BE382846, 150 mg : BE382855, 200 mg : BE382864, 250 mg : BE382873, 50 mg : LU2010110042, 100 mg : LU2010110043, 150 mg : LU2010110044 **DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/2018. **Date de la publicité :** 02/2019.

TABLE DES MATIÈRES

Avant-Propos (Dr BANU Cristiana-Astra)	PAGE	3
Edito (Dr MANAVI H.-R.)	PAGE	5
Normes et valeurs biologiques (Laboratoires KETTERHILL)	PAGE	7
Table des matières et table des matières des diagnostics	PAGE	9
Abréviations.	PAGE	11
K-KLINIK-1-Associations médicamenteuses sous haute surveillance	PAGE	13
K-KLINIK-2-État de mort apparente	PAGE	17
K-KLINIK-3-Un syndrome cérébelleux de mauvais augure	PAGE	21
DOSSIER K-KLINIK par Dr THEISEN Robert, Dr MANAVI H.-R. : → <u>Glaucomes</u> ...	PAGE	24
K-KLINIK-4-Une Hyperferritinémie peut en cacher une autre	PAGE	33
K-KLINIK-5-Chute dans la salle de bains	PAGE	35
K-KLINIK-6-Chute et impotence le lendemain.	PAGE	39



TABLE DES MATIÈRES DES DIAGNOSTICS

K-KLINIK-1-Association médicamenteuse déconseillée	PAGE	13
K-KLINIK-2-Hypokaliémie (iatrogène)	PAGE	17
K-KLINIK-3-Anticorps onconeuronaux	PAGE	21
DOSSIER K-KLINIK par Dr THEISEN Robert, Dr MANAVI H.-R. : → <u>Glaucomes</u> ...	PAGE	24
K-KLINIK-4-Hyperferritinémie secondaire	PAGE	33
K-KLINIK-5-Fractures des côtes et épanchement pleural	PAGE	35
K-KLINIK-6-Fractures du bassin instables	PAGE	39



CONFIDENCE THROUGH LONG-TERM EXPERIENCE¹⁻³

	Ambulant price	Hospital price
GILENYA® 0,5 mg - 28 capsules	28 x € 61,85	28 x € 61,60

Now Approved
as the first and only oral disease-modifying treatment for **children and young adults with RRMS!**^{4,5}



▼ 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 "Undesirable effects" for how to report adverse reactions.

Name: Gilenya 0.25 mg hard capsules. Gilenya 0.5 mg hard capsules. **Qualitative and quantitative composition:** Gilenya 0.25 mg hard capsules: Each 0.25 mg capsule contains 0.25 mg fingolimod (as hydrochloride). Gilenya 0.5 mg hard capsules: Each 0.5 mg capsule contains 0.5 mg fingolimod (as hydrochloride). For a full list of excipients, see complete scientific leaflet. **Pharmaceutical form:** Hard capsule. Gilenya 0.25 mg hard capsules: Capsule of 16 mm with ivory opaque cap and body, with black radial imprint "FTY0.25mg" on cap and black radial band on body. Gilenya 0.5 mg hard capsules: Capsule of 16 mm with bright yellow opaque cap and white opaque body, imprint with black ink, "FTY0.5 mg" on cap and two radial bands imprinted on the body with yellow ink. **Therapeutic indications:** Gilenya is indicated as single disease modifying therapy in highly active relapsing remitting multiple sclerosis for the following groups of adult patients and paediatric patients aged 10 years and older: Patients with highly active disease despite a full and adequate course of treatment with at least one disease modifying therapy (for exceptions and information about washout periods see full leaflet). Patients with rapidly evolving severe relapsing remitting multiple sclerosis defined by 2 or more disabling relapses in one year, and with 1 or more Gadolinium enhancing lesions on brain MRI or a significant increase in T2 lesion load as compared to a previous recent MRI. **Posology and method of administration:** The treatment should be initiated and supervised by a physician experienced in multiple sclerosis. **Eosulogy:** In adults, the recommended dose of Gilenya is one 0.5 mg capsule taken orally once daily. In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight. - Paediatric patients with body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - Paediatric patients with body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily. Paediatric patients who start on 0.25 mg capsules and subsequently reach a stable body weight above 40 kg should be switched to 0.5 mg capsules. When switching from a 0.25 mg to a 0.5 mg daily dose, it is recommended to repeat the same first dose monitoring as for treatment initiation. Gilenya can be taken with or without food. The capsules should always be swallowed intact, without opening them. The same first dose monitoring as for treatment initiation is recommended when treatment is interrupted for: - 1 day or more during the first 2 weeks of treatment. - more than 7 days during weeks 3 and 4 of treatment. - more than 2 weeks after one month of treatment. If the treatment interruption is of shorter duration than the above, the treatment should be continued with the next dose as planned. **Special populations. Elderly population:** Gilenya should be used with caution in patients aged 65 years and over due to insufficient data on safety and efficacy. **Renal impairment:** Gilenya was not studied in patients with renal impairment in the multiple sclerosis pivotal studies. Based on clinical pharmacology studies, no dose adjustments are needed in patients with mild to severe renal impairment. **Hepatic impairment:** Gilenya must not be used in patients with severe hepatic impairment (Child-Pugh class C). Although no dose adjustments are needed in patients with mild or moderate hepatic impairment, caution should be exercised when initiating treatment in these patients. **Paediatric population:** The safety and efficacy of Gilenya in children aged below 10 years have not yet been established. No data are available. There are very limited data available in children between 10–12 years old (see sections 4.4, 4.8 and 5.1 of the complete scientific leaflet). **Method of administration:** This medicinal product is for oral use. **Contraindications:** Immunodeficiency syndrome. Patients with increased risk for opportunistic infections, including immunocompromised patients (including those currently receiving immunosuppressive therapies or those immunocompromised by prior therapies). Severe active infections, active chronic infections (hepatitis, tuberculosis), active malignancies. Severe liver impairment (Child-Pugh class C). Patients who in the previous 6 months had myocardial infarction (MI), unstable angina pectoris, stroke/transient ischaemic attack (TIA), decompensated heart failure (requiring inpatient treatment), or New York Heart Association (NYHA) class III/IV heart failure. Patients with severe cardiac arrhythmias requiring anti-arrhythmic treatment with class Ia or class III anti-arrhythmic medicinal products. Patients with second-degree Mobitz type II atrioventricular (AV) block or third-degree AV block, or sick-sinus syndrome, if they do not wear a pacemaker. Patients with a baseline QTc interval ≥500 msec. Hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients. **Undesirable effects:** Summary of the safety profile: Adverse reactions reported with Gilenya 0.5 mg in Studies D2301 (FREEDOMS) and D2302 (TRANSFORMS) are shown below. Adverse reactions derived from post-marketing experience with Gilenya via spontaneous case reports or literature cases are also reported. Frequencies were defined using 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); not known (cannot be estimated from the available data). **Tabulated list of adverse reactions: Infections and infestations:** Very common: influenza, sinusitis. Common: herpes viral infections, bronchitis, linear vesicular. Uncommon: pneumonia. Not known: progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) **, cryptococcal infections **. **Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps):** Common: basal cell carcinoma. Uncommon: malignant melanoma **. **Rare:** lymphoma **, squamous cell carcinoma **. **Very rare:** Kaposi's sarcoma **. **Not known:** Merkel cell carcinoma **. **Blood and lymphatic system disorders:** Common: lymphopenia, leucopenia. Uncommon: thrombocytopenia. **Not known:** peripheral oedema **. **Immune system disorders:** Not known: hypersensitivity reactions, including rash, urticaria and angioedema upon treatment initiation **. **Psychiatric disorders:** Common: depression. Uncommon: depressed mood. **Nervous system disorders:** Common: headache. Common: dizziness, migraine. Uncommon: Seizure. Rare: posterior reversible encephalopathy syndrome (PRES) *. **Eye disorders:** Common: vision blurred. Uncommon: macular oedema. **Cardiac disorders:** Common: bradycardia, atrioventricular block. **Very rare:** T-wave inversion **. **Vascular disorders:** Common: hypertension. **Respiratory, thoracic and mediastinal disorders:** Very common: cough. Common: dyspnoea. **Gastrointestinal disorders:** Very common: diarrhoea. Uncommon: nausea **. **Skin and subcutaneous tissue disorders:** Common: eczema, alopecia, pruritus. **Musculoskeletal and connective tissue disorders:** Very common: back pain. Common: myalgia, arthralgia. **General disorders and administration site conditions:** Common: asthenia. **Investigations:** Very common: hepatic enzyme increased (increased ALT, gamma glutamyltransferase, aspartate aminase). Common: blood triglycerides increased. Uncommon: neutrophil count decreased. **Not reported in Studies FREEDOMS, FREEDOMS II and TRANSFORMS.** The frequency category was based on an estimated exposure of approximately 10,000 patients to fingolimod in all clinical trials. **PML and cryptococcal infections (including cases of cryptococcal meningitis) have been reported in the post-marketing setting (see section 4.4 of the complete scientific leaflet). ***Adverse drug reactions from spontaneous reports and literature. ****The frequency category and risk assessment were based on an estimated exposure of more than 24,000 patients to fingolimod 0.5 mg in all clinical trials. **Description of selected adverse reactions. Infections:** In multiple sclerosis clinical studies the overall rate of infections (65.1%) at the 0.5 mg dose was similar to placebo. However, lower respiratory tract infections, primarily bronchitis and to a lesser extent herpes infection and pneumonia were more common in Gilenya-treated patients. Some cases of disseminated herpes infection, including fatal cases, have been reported even at the 0.5 mg dose. In the post-marketing setting, cases of infections with opportunistic pathogens, such as viral (e.g. varicella zoster virus [VZV], John Cunningham virus [JCV] causing Progressive Multifocal Leukoencephalopathy, herpes simplex virus [HSV]), fungal (e.g. cryptococci including cryptococcal meningitis) or bacterial (e.g. atypical mycobacterium), have been reported, some of which have been fatal. Human papilloma virus (HPV) infection, including papilloma, dysplasia, warts and HPV-related cancer, has been reported under treatment with fingolimod in the post-marketing setting. Due to the immunosuppressive properties of fingolimod, vaccination against HPV should be considered prior to treatment initiation with fingolimod taking into account vaccination recommendations. Cancer screening, including Pap test, is recommended as per standard of care. **Macular oedema:** In multiple sclerosis clinical studies macular oedema occurred in 0.5% of patients treated with the recommended dose of 0.5 mg and 1.1% of patients treated with the higher dose of 1.25 mg. The majority of cases occurred within the first 3–4 months of therapy. Some patients presented with blurred vision or decreased visual acuity, but others were asymptomatic and diagnosed on routine ophthalmological examination. The macular oedema generally improved or resolved spontaneously after discontinuation of Gilenya. The risk of recurrence after re-challenge has not been evaluated. Macular oedema incidence is increased in multiple sclerosis patients with a history of uveitis (17% with a history of uveitis vs. 0.6% without a history of uveitis). Gilenya has not been studied in multiple sclerosis patients with diabetes mellitus, a disease which is associated with an increased risk for macular oedema. In renal transplant clinical studies in which patients with diabetes mellitus were included, therapy with fingolimod 2.5 mg and 5 mg resulted in a 2-fold increase in the incidence of macular oedema. **Bradycardia/arrhythmia:** Initiation of Gilenya treatment results in a transient decrease in heart rate and may also be associated with atrioventricular conduction delays. In multiple sclerosis clinical studies the maximal decline in heart rate was seen within 6 hours after treatment initiation, with declines in mean heart rate of 12–13 beats per minute for Gilenya 0.5 mg. Heart rate below 40 beats per minute in adults, and below 50 beats per minute in paediatric patients, was rarely observed in patients on Gilenya 0.5 mg. The average heart rate returned towards baseline within 1 month of chronic treatment. Bradycardia was generally asymptomatic but some patients experienced mild to moderate symptoms, including hypotension, dizziness, fatigue and/or palpitations, which resolved within the first 24 hours after treatment initiation. In multiple sclerosis clinical studies first-degree atrioventricular block prolonged PR interval on ECG was detected after treatment initiation in adult and paediatric patients. In adult clinical trials it occurred in 4.7% of patients on fingolimod 0.5 mg, in 2.8% of patients on intramuscular interferon beta-1a, and in 1.6% of patients on placebo. Second-degree atrioventricular block was detected in less than 0.2% adult patients on Gilenya 0.5 mg. In the post-marketing setting, isolated reports of transient, spontaneously resolving complete AV block have been observed during the six hour monitoring period following the first dose of Gilenya. The patients recovered spontaneously. The conduction abnormalities observed both in clinical trials and post-marketing were typically transient, asymptomatic and resolved within the first 24 hours after treatment initiation. Although most patients did not require medical intervention, one patient on Gilenya 0.5 mg received isoprenaline for asymptomatic second-degree Mobitz I atrioventricular block. In the post-marketing setting, isolated delayed onset events, including transient asystole and unexplained death, have occurred within 24 hours of the first dose. These cases have been confounded by concomitant medicinal products and/or pre-existing disease. The relationship of such events to Gilenya is uncertain. **Blood pressure:** In multiple sclerosis clinical studies Gilenya 0.5 mg was associated with an average increase of approximately 3 mmHg in systolic pressure and approximately 1 mmHg in diastolic pressure, manifesting approximately 1 month after treatment initiation. This increase persisted with continued treatment. Hypertension was reported in 6.5% of patients on fingolimod 0.5 mg and in 3.3% of patients on placebo. In the post-marketing setting, cases of hypertension have been reported within the first month of treatment initiation and on the first day of treatment that may require treatment with antihypertensive agents or discontinuation of Gilenya. **Liver function:** Increased hepatic enzymes have been reported in adult and paediatric multiple sclerosis patients treated with Gilenya. In clinical studies 8.0% and 1.8% of adult patients treated with Gilenya 0.5 mg experienced an asymptomatic elevation in serum levels of ALT of ≥3x ULN (upper limit of normal) and ≥5x ULN, respectively. Recurrence of liver transaminase elevations has occurred upon re-challenge in some patients, supporting a relationship to the medicinal product. In clinical studies, transaminase elevations occurred at any time during treatment although the majority occurred within the first 12 months. ALT levels returned to normal within approximately 2 months after discontinuation of Gilenya. In a small number of patients (N=10 on 1.25 mg, N=2 on 0.5 mg) who experienced ALT elevations ≥5x ULN and who continued on Gilenya therapy, the ALT levels returned to normal within approximately 5 months. **Nervous system disorders:** In clinical studies, rare events involving the nervous system occurred in patients treated with fingolimod at higher doses (1.25 or 5.0 mg) including ischaemic and haemorrhagic strokes and neurological atypical disorders, such as acute disseminated encephalomyelitis (ADEM)-like events. Cases of seizures, including status epilepticus, have been reported with the use of Gilenya in clinical studies and in the post-marketing setting. **Vascular disorders:** Rare cases of peripheral arterial occlusive disease occurred in patients treated with fingolimod at higher doses (1.25 mg). **Respiratory system:** Minor dose-dependent reductions in values for forced expiratory volume (FEV₁) and diffusion capacity for carbon monoxide (DLCO) were observed with Gilenya treatment starting at month 1 and remaining stable thereafter. At month 24, the reduction from baseline values in percentage of predicted FEV₁ was 2.7% for fingolimod 0.5 mg and 1.2% for placebo, a difference that resolved after treatment discontinuation. For DLCO the reductions at month 24 were 3.3% for fingolimod 0.5 mg and 2.7% for placebo. **Lymphomas:** There have been cases of lymphoma of different varieties, in both clinical studies and the post-marketing setting, including a fatal case of Epstein-Barr virus (EBV) positive B-cell lymphoma. The incidence of lymphoma (B-cell and T-cell) cases was higher in clinical trials than expected in the general population. Some T-cell lymphoma cases were also reported in the post-marketing setting, including cases of cutaneous T-cell lymphoma (mycosis fungoides). **Haemophagocytic syndrome:** Very rare cases of haemophagocytic syndrome (HPS) with fatal outcome have been reported in patients treated with fingolimod in the context of an infection. HPS is a rare condition that has been described in association with infections, immunosuppression and a variety of autoimmune diseases. **Paediatric population:** In the controlled paediatric trial D2311 (see section 5.1 of the complete scientific leaflet), the safety profile in paediatric patients (10 to below 18 years of age) receiving fingolimod 0.25 mg or 0.5 mg daily was overall similar to that seen in adult patients. There were, nevertheless, more neurological and psychiatric disorders observed in the study. Caution is needed in these subgroups due to very limited knowledge available from the clinical study. In the paediatric study, cases of seizures were reported in 5.6% of fingolimod-treated patients and 0.9% of interferon beta-1a-treated patients. Depression and anxiety are known to occur with increased frequency in the multiple sclerosis population. Depression and anxiety have also been reported in paediatric patients treated with fingolimod. Mild isolated bilirubin increases have been noted in paediatric patients on fingolimod. **Reporting of suspected adverse reactions:** Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continuous monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system. **Marketing authorisation holder and number(s):** Novartis Europharm Limited, Vistas Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Ireland. Gilenya 0.25 mg hard capsules: EU/1/11/677/001-006. Gilenya 0.5 mg hard capsules: EU/1/11/677/001-006. **Delivery:** Medicinal product subject to prescription. **Date of revision of the text:** 17.12.2018.

References: 1. Kappos L et al. Neurology 2015; 84(15): 1582-1591. 2. Montalban X et al. Journal of Neurology 2015; 262(12): 2627-2634. 3. Cohen JA et al. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2016. 4. SmPC Gilenya 17/12/2018. 5. EMA approval: Commission Implementing Decision of 22.11.2016 amending the marketing authorisation granted by Decision C(2011)1669(final) for "GILENYA - Fingolimod", a medicinal product for human use.
* Based on indication for adults.
** In paediatric patients (10 years of age and above), the recommended dose is dependent on body weight: - body weight ≤40 kg: one 0.25 mg capsule taken orally once daily. - body weight >40 kg: one 0.5 mg capsule taken orally once daily.
BE1901952562 - 29/01/2019



ABREVIATIONS

AEG	Altération de l'État Général	HTA	HyperTension Artérielle
AINS	Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien	IA	Intra-Artériel
AMM	Autorisation de Mise sur le Marché	IEC	Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion
ARA2	Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II	IV	IntraVeineux
ASP	Abdomen Sans Préparation	IMC	Indice de Masse Corporelle
BAV	Baisse de l'Acuité Visuelle	INR	International Normalized Ratio
BGN	Bacille Gram Négatif	IPP	Inhibiteur de la Pompe à Protons
BHA	Bruit HydroAérique	IPS	Index de Pression Systolique
BMI	Body Mass Index	IRA	Insuffisance Rénale Aiguë
BNP	Brain Natriuretic Peptide	IRM	Imagerie par Résonance Magnétique
BPCO	BronchoPneumopathie Chronique Obstructive	IF	ImmunoFluorescence
BZD	BenZoDiazépines	kg	kilogramme
CAE	Conduit Auditif Externe	LDH	Lactale DésHydrogénase
CAT	Conduite A Tenir	MAV	Malformation Artério-Veineuse
CG	Culot Globulaire (transfusion)	MI	Membre Inférieur
CIVD	Coagulation IntraVasculaire Disséminée	mn	minute
cm	centimètre	MV	Murmures Vésiculaires
CMOH	CardioMyopathie Obstructive Hypertrophique	NACO	Nouvelle AntiCoagulation par voie Orale
CPRE	CholangioPancréatographie Rétrograde Endoscopique	NHA	Niveau Hydro Arénique
CRP	C-Réactive Protéine	NLP	NeuroLePtiques
CS-Tf	Coefficient de saturation de la transferrine	OMI	Œdèmes des Membres Inférieurs
DC	Débit Cardiaque	PA	Paquets-Années (Tabac) <small>pneumologie</small>
DEC	Déshydratation Extra Cellulaire	PA	Phosphatases Alcalines
DFG	Débit de Filtration Glomérulaire	PA	Pression Artérielle <small>cardiologie</small>
DIC	Déshydratation Intra Cellulaire	PEEP	Positive End-Expiratory Pressure
DID	Diabète Insulino Dépendant	PCR	Polymerase Chain Reaction
DT	Delirium Tremens	PIO	Pression IntraOculaire
DTS	Désorientation Temporo-Spatiale	PSNP	Paralysie Supra-Nucléaire et Progressive
DMLA	Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age	PVC	Pression Veineuse Centrale
DNID	Diabète Non Insulino Dépendant	RAA	Réticulaire Activateur Antérieur
ECG	ElectroCardioGramme	RRS	Rythme Regulier Sinusal
FA	Fibrillation Atriale	SAMS	Staphylocoques Sensibles à la Méricilline
FC	Fréquence Cardiaque	SAMR	Staphylocoques Résistants à la Méricilline
FE	Fraction d'Éjection	Sat	Saturation
FID	Fosse Iliaque Droite	s	seconde
FO	Fond d'Œil	SDRA	Syndrome de Détresse Respiratoire Aiguë
FR	Fréquence Respiratoire	SGOT	Sérum Glutamo-Oxalate Transférase
FV	Fibrillation Ventriculaire	SGPT	Sérum Glutamo-Pyruvate Transférase
GDS	Gaz Du Sang	SLT	Selective Laser Trabéculoplastie
GEP (PEG)	Gastrotomie Endoscopique Percutanée	TACFA	Tachyarythmie Complète par Fibrillation Atriale
GLW	Glasgow (échelle de)	TDM	TomoDensitoMétrie
HAS	Haute Autorité de Santé	TDC	Trouble Dépressif Caractérisé
Hb	Hémoglobine	TFI	Trouble Fonctionnel Intestinal
HBPM	Héparine de Bas Poids Moléculaire	TV	Tachycardie Ventriculaire
HDT	Hopitalisation à la Demande d'un Tiers	TVP	Thrombose Veineuse Profonde
HEC	Hyperhydratation Extra Cellulaire	UI	Unité Internationale
HIC	Hyperhydratation Intra Cellulaire	VGM	Volume Globulaire Moyen
HNF	Héparine Non Fractionnée	VIH	Virus de l'ImmunoDéficiency Humaine
HO	Hospitalisation d'Office	VNI	Ventilation Non Invasive
		VZV	Virus Zona Varicelle

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. LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG. COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION: Lixiana 15 mg : chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). FORME PHARMACEUTIQUE: Comprimé pelliculé - INDICATIONS: Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge > 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE: Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique: La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et d'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETEV): La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETEV, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clairance de la créatinine [CrCl] de 15 à 80 ml/min) ; poids

Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT > 2 x LSN) ou de la bilirubine totale > 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant < 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P (P-gp) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P-gp suivants : ciclosporine, donésoumone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil. L'utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P-gp, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement éloquent cliniquement significatif. Attente hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastrique intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracranienne récente, varices osseogéniennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrysmes vasculaires ou anévrismes vasculaires intracranien, artériocéphaliques ou intracérébraux. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids

moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran édoxibate, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement - EFFETS INDÉSIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase III menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 292 patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusa VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg (incluant la dose réduite de 30 mg) était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et de 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusa VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 256 patients (32,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg (et à la dose réduite de 30 mg) de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 240 patients (80,3 %) dans l'étude Hokusa VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous sous cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusa VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire létaux. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. La liste des effets indésirables rapportés dans les deux études pivots de phase III menées chez des patients présentant une ETEV (TVP et EP) (étude Hokusa VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinées pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquencés selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10), fréquent (> 1/100, < 1/10), peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100), rare (> 1/10 000, < 1/1 000), très rare (< 1/10 000). Fréquences indéterminées (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Fréquent : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/oropharyngée, nausées, élévation de la bilirubémie, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale¹, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracranienne (HIC), hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intracœlienne, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urinaire, hémorragie du site de ponction. Rare : Réaction anaphylactique. Céphalée, hémorragie sous arachnoïdienne, hémorragie péricardique, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémarthrose, hémorragie sous durale, hémorragie péroratoire. (1) Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana peut être associée à un risque accru de saignement occulte ou apparent au niveau de tout organe ou tissu, ce qui peut entraîner une anémie post-hémorragique. Les signes, les symptômes et la sévérité (y compris les évolutions fatales) dépendent de la localisation et du degré ou de l'étendue du saignement ainsi que de l'anémie (voir rubrique 4.9. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de l'hémoglobine de l'hématocrite pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypotension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé suspectant tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversedrugreactions@afmps.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

NOUVEAU en anticoagulation LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS:

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine:

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



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

mitant modifiant l'hémostase (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inexpliqués, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications connues, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypotension, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé suspectant tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, adversedrugreactions@afmps.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

Références:

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104.
2. The Hokusa-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415.
3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.

FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.





K-KLINIK-1

Cas clinique présenté et expertisé par :

M. MERGEN Frank
Pharmacien

Associations médicamenteuses sous haute surveillance

Anamnèse :

Monsieur João R., un patient de 69 ans d'origine portugaise avec un historique assez bien chargé d'antécédents cardiaques (pontages...), se présente en officine avec une copie de délivrance successive de son ordonnance (établie par son médecin généraliste).

Matricule : 1949 12 09

Nom du patient :

Numéro accident :

Date accident :

Pharmacie ROMMES
Diekirch
pour copie conforme
délivrance n° 2

ORDONNANCE MÉDICALE

Date :	Date expiration :	Date	P. ord.	1	2	3	4	5	6	
06/11/2018										
R/ : 1) Tritace 2,5 mg cp S 1/j 6 mois 2) Mirapexin 0,18 mg cp S 1/j 6 mois 3) Tildiem Retard 300 mg cp S 1/j 6 mois 4) atorvastatin / Lipitor 80 mg cp S 1/j soir 6 mois 5) clopidogrel / Plavix 75 mg cp S 1/j 6 mois 6) Asaflow 80 mg cp S 1/j 6 mois 7) Stilnoct 10 mg cp S 1/j 6 mois 8) Glucophage 850 mg cp S 1-2x1/j 6 mois			Qté tot.	25	180	180	180	180	180	
		07/11	Dél. 1	56	56	56	98	84	112	
		18/12/18	Dél. 2	56	60	56	98	100	56	
		15-1	Dél. 3	56	60	56	X	X	X	
			Dél. 4		X	X	X			
			Dél. 5							
			Dél. 6							
	Dél. 7									

Prestation délivrée / Date

Date	Pos. ord.	1	2	3	4	5	6
	Qté totale	180	180				
07/11	1 ^{re} déliv.	56	56				
18/12/18	2 ^{de} déliv.	56	60				
15-1	3 ^e déliv.	56	60				
	4 ^e déliv.						
	5 ^e déliv.						
	6 ^e déliv.						
	7 ^e déliv.						
	8 ^e déliv.						

Estampille / Signature prestataire

Blanc à l'administration / Via contrôle médical

Pharmacie ROMMES
Pharmacien F. MERGEN
C. 1523 17
1, rue de la Pharmacie
L-1011 DIEKIRCH
Tél.: 800835 Fax: 804022

Signature

La loi du 31.3.1979, modifiée par celle du 1.10.1992, art. 28-1(5), est appliquée

- 1- Détaillez chaque médicament, sa classe thérapeutique et son indication (probable) dans ce cas clinique.
- 2- Vous ne connaissez pas du tout M. João R., mais, d'après son ordonnance, que pouvez-vous dire ?
- 3- Relevez toutes les interactions médicamenteuses possibles dans cette ordonnance ? Détaillez.
- 4- Que pouvez-vous proposer dans ce cas de figure ? Quelle est la surveillance ?

1- Détaillez chaque médicament, sa classe thérapeutique et son indication (probable) dans ce cas clinique.

Tritace® (DCI : Rampril)

C'est un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC) ; les indications thérapeutiques sont :

- Baisser la TA (traitement de l'HTA)
- Vasodilatateur (traitement de l'IDM, AVC)
- Renforcer la fonction contractile du cœur (traitement de l'insuffisance cardiaque)
- Protéger les reins

Mirapexin® (DCI : Pramipexole)

C'est un agoniste dopaminergique qui stimule les récepteurs dopaminergiques dans le cerveau.

L'indication principale du Mirapexin® est la maladie de Parkinson, seul ou en association avec la Lévodopa.

Sinon, il est également utilisé dans le traitement du syndrome des jambes sans repos modéré à sévère chez l'adulte.

Tildiem® (DCI : Chlorhydrate de diltiazem)

Il appartient à la classe thérapeutique des antagonistes du calcium.

Les deux indications thérapeutiques principales sont :

- Traitement de l'HTA

et / ou

- Traitement de fond d'une angine de poitrine survenant spontanément ou après efforts.

Attention : Tildiem® n'est pas indiqué en cas de crise d'angor.

C'est un traitement de fond !

Lipitor® 80 mg (DCI : Atorvastatine)

Lipitor® appartient à la classe médicamenteuse des statines, qui interviennent dans le métabolisme des lipides en diminuant les taux du cholestérol et des TG (triglycérides).

Sa principale indication dans ce dossier est probablement secondaire à un accident cardio-vasculaire : **Prévention secondaire**.

Attention : 80 mg est la dose maximale pour Lipitor® !

Plavix® (DCI : Clopidogrel)

Plavix® appartient à la classe thérapeutique des antiagrégants plaquettaires.

Son indication est d'éviter la formation d'un caillot sanguin (thrombose).

Asaflow® (DCI : Acide acétylsalicylique)

Asaflow® appartient également à la classe thérapeutique des antiagrégants plaquettaires (chef de file).

Lui aussi a comme indication la prévention de la formation de caillots sanguins.

Stilnox® (DCI : Zolpidem)

Stilnox® appartient à la classe thérapeutique des hypnotiques et sédatifs.

Il est apparenté aux (BZD) benzodiazépines. Son indication principale est le traitement d'appoint des insomnies.

Glucophage® 850. (DCI : Chlorhydrate de metformine)

Glucophage® appartient à la classe thérapeutique des biguanides.

C'est une classe thérapeutique utilisée pour traiter le diabète.

Comme dans ce cas le patient ne reçoit que du Glucophage® 850 comme antidiabétique, il présente selon toute vraisemblance un diabète de type II.

Si le médecin prescripteur a bien respecté les indications thérapeutiques, on peut en déduire que M. João présente probablement également une surcharge pondérale.

Big = Biguanides (moyen mnémotechnique)

2-

Vous ne connaissez pas du tout M. João R., mais, d'après son ordonnance, que pouvez-vous dire ?

Une simple ordonnance nous donne toujours ces informations :

- Le nom (de la personne)
- Le sexe (masculin, féminin)
- L'âge (la matricule commence par la date de naissance)
- Les médicaments : en tenant compte des indications (en espérant que les indications soient respectées par les médecins prescripteurs !), on peut deviner les antécédents du patient.

Ici, dans ce cas clinique bien concret, l'étude simple de l'ordonnance nous permet de dire que : M. João R. est un patient (de sexe masculin) âgé de 69 ans (19491209) souffrant de :

- HTA : traité par Tritace® et Tildiem®
- Angine de poitrine : traité par Tildiem®
- Insuffisance cardiaque (probable) : traitée par Tritace®
- Début de la maladie de Parkinson ou syndrome de jambes sans repos : traité par Mirapexin®
- Dyslipidémie comme indication secondaire (suite à un évènement vasculaire) : traitée par Lipitor®
- Association médicamenteuse (de type synergique) rencontrée dans des nouveaux protocoles vasculaires : Asaflow® + Plavix®
- Probable intervention vasculaire récente (< 1 an) pour mettre Stent et / ou dilatation ...
- Insomnie : patient traité par Stilnox®
- Diabète de type II : patient traité par Glucophage® seul (!) et donc probablement en surcharge pondérale (Big = Biguanides / moyen mnémotechnique)

Comme vous avez pu le constater, une simple ordonnance donne tous ces renseignements ; il suffit de chercher.

C'est pourquoi, avec la nouvelle loi sur la protection des données, il ne faut pas laisser traîner une « simple » ordonnance, sur le bureau du médecin ou le comptoir (des pharmaciens) sans surveillance !

Il fait toujours penser à protéger le secret médical.

3- Relevez toutes les interactions médicamenteuses possibles dans cette ordonnance ? Détaillez.

Sur cette ordonnance, nous avons relevé deux (2) associations médicamenteuses qui méritent d'être discutées.

La première est l'association :

Lipitor® 80 mg (Atorvastatine) / Tildiem® retard (Diltiazem)

La deuxième est l'association :

Asaflow® (Acide acétylsalicylique) / Plavix® 75 mg (Clopidrogel)

Regardons de plus près l'association Lipitor® 80 mg / Atorvastatine et Tildiem® retard / Diltiazem

C'est cette association qui avait tout d'abord retenu notre attention du fait de l'administration concomitante d'atorvastatine, une statine très largement métabolisée par le cytochrome P450 3A4 d'une part et d'autre part de diltiazem, un inhibiteur modéré, de ce même CYP3A4, ce qui peut faire augmenter les concentrations, plasmatiques d'atorvastatine. Normalement, dans ce genre d'association, les recommandations vont dans la direction d'une surveillance clinique appropriée.

Un facteur aggravant dans l'association ci-décrite est néanmoins que la posologie de l'atorvastatine soit déjà au maximum de la dose qu'on peut normalement donner ; donc, toute augmentation supplémentaire de la concentration plasmatique au-delà de ce qu'elle serait sans inhibition de son métabolisme risque considérablement d'augmenter le risque de myopathies ou d'atteintes hépatiques. Sur demande, le patient assurait se porter bien avec sa médication.

L'alternative aurait été de prescrire au patient une statine excrétée sous forme non métabolisée (pravastatine) ou peu métabolisée (rosuvastatine). Mais, avec la rosuvastatine, une autre interaction serait à prendre en considération, cette fois avec le clopidrogel. En effet, à la dose thérapeutique de 75 mg, ce dernier multiplie pratiquement par 2 l'AUC pour la rosuvastatine. Donc, cas discutable à nouveau.

Consulté, le médecin généraliste prescripteur a expliqué qu'il a repris le schéma thérapeutique du cardiologue de son patient et qu'aussi longtemps que ce dernier se porte bien avec sa médication, il préfère ne rien y changer. Nous avons donc suivi ses instructions tout en insistant chez le patient sur l'importance de signaler immédiatement à son médecin toute faiblesse ou douleur musculaire inexpliquée.

La deuxième interaction existe pour l'association Asaflow® 80 mg / Acide acétylsalicylique et Plavix® 75 mg / Clopidrogel. Depuis quelques années déjà, après une intervention vasculaire, un Stent ..., il est coutume de prescrire cette association pour une durée entre 3 mois à 1 an, puis le médecin-spécialiste choisit un des deux médicaments, soit l'Asaflow 80 où soit le Plavix 75 pour poursuivre le traitement.

Bien évidemment, cette association augmente considérablement les risques hémorragiques.

Il faut attirer l'attention du patient sur cette association, et surtout l'informer qu'en cas de choc et / ou de traumatisme, le risque de saignement sera largement accru.

4- Que pouvez-vous proposer dans ce cas de figure ? Quelle-est la surveillance ?

Il n'y a pas de solution parfaite.

Le but final d'une telle analyse critique est toujours d'essayer – en étroite collaboration avec le patient et le médecin-traitant – de prévenir au maximum la survenue de complications pouvant résulter de ces associations.

Ce cas illustre de façon exemplaire quelques-uns des problèmes supplémentaires auxquels nous nous voyons régulièrement confrontés en essayant de dépister des interactions problématiques, tel un médecin prescripteur qui n'est pas à l'origine de la médication qu'il prescrit, avec tous les problèmes pratiques que cela peut entraîner (qui contacter ? lourdeur de toute procédure...).

Un autre problème pas toujours facile à trancher consiste à savoir comment traiter des interactions considérées comme acceptables à un dosage moyen lorsque le partenaire critique est prescrit au dosage maximal admis, comme c'était le cas ici avec l'atorvastatine.

Dans ce cas bien concret, nous avons opté ensemble avec le médecin généraliste pour une approche bien pragmatique en estimant que, correctement informé, le patient en question réagirait adéquatement en cas de survenue d'effets secondaires potentiellement dangereux, et contacterait tout de suite son médecin. Un changement de régime pourrait être tout aussi dangereux chez ce patient, parce que, là aussi, on n'aurait aucune garantie quant à la tolérance de ce dernier, et l'efficacité devrait à nouveau être vérifiée.

SEVÍKAR[®]

20 mg/5 mg
40 mg/5 mg, 40 mg/10 mg

SEVÍKAR/HCT[®]

20 mg/5 mg/12,5 mg
40 mg/5 mg/12,5 mg, 40 mg/5 mg/25 mg
40 mg/10 mg/12,5 mg, 40 mg/10 mg/25 mg



Daiichi-Sankyo

Olmetec[®]

10 mg, 20 mg, 40 mg

Olmetec[®] Plus

20 mg/12,5 mg, 20 mg/25 mg
40 mg/12,5 mg, 40 mg/25 mg

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK Magazine



K-KLINIK-2

Cas clinique expertisé par :

Dr BANU Cristiana-Astra,
Médecin spécialiste en cardiologie,
Présidente de la Société Luxembourgeoise
de Cardiologie (SLC)

État de mort apparente

Anamnèse

Mme Marie-Thérèse O. née le 6 septembre 1932, a été admise en urgence via le SAMU pour perte de connaissance avec état de mort apparente, secourue par les infirmières du CIPA qui ont prodigué les premiers soins (massage cardiaque, oxygénothérapie...)

Dans ses antécédents, nous remarquons :

- | | | |
|-------------------------|--|---------------------------------|
| - HTA | | - Diabète de type II |
| - Hypothyroïdie | | - Cholécystectomie (opérée) |
| - Diverticulose colique | | - Cataracte bilatérale (opérée) |
| - ACFA | | |

Son traitement habituel est :

- | | | | | |
|---------------------|----------|--|---------------------|----------|
| - Cordarone® 200 : | 1 / jour | | - Diamicron® 60 : | 1 / jour |
| - Novothyral® 100 : | 1 / jour | | - Glucophage® 500 : | 1-1-1 |
| - Lasilix® 40 : | 1 / jour | | - Asaflow® 180 : | 0-1-0 |

L'interrogatoire du personnel du CIPA a révélé :

Mme O. a eu des nausées et des vomissements très abondants depuis 48 heures, où elle devait boire 4 (quatre) litres de préparation pour la coloscopie.

Malheureusement, personne n'a assisté à sa perte de connaissance ce matin.

A l'arrivée aux urgences :

- | | |
|-----------------|-----------------------------------|
| - TA : | 100 / 55 mmHg |
| - Pouls : | 110 / mn, irréguliers |
| - Saturation : | 98 % sous 2 litres d'oxygène / mn |
| - Température : | 36,8°C |

- 1- Quelle est votre conduite à tenir ? Argumentez.
- 2- Quels examens demandez-vous ? Argumentez.

Le bilan des urgences vient d'être imprimé :

Na + :	130 mmol / l	Urée :	119 mg / dl
K + :	2,1 mmol / l	Créatinine :	1,46 ng / dl
Cl- :	90 mmol / l	DFG :	35 ml / mn / m ²
Glycémie :	2,2 g / l	PRO-BNP :	125 pg / ml
TSH :	2,5 mUI / l	Troponine :	38 pg / ml
		CPK :	4,4 ng / ml

Et voici l'ECG que vous avez demandé :



* Image agrandie page 19.

- 3- Interprétez la biologie.
- 4- Interprétez l'ECG.
- 5- Quel est le scénario le plus probable ? Argumentez.

1- Quelle est votre conduite à tenir ? Argumentez.

Cette patiente a été retrouvée en état de mort apparente, et sauvée in extremis par le personnel (bien formé) du CIPA.

Donc le transport jusqu'à l'hôpital doit se faire par le SAMU médicalisé (présence d'un médecin obligatoire), et elle doit être hospitalisée en réanimation ou soins intensifs, au moins, 48-72 premières heures, sous surveillance étroite et scope.

La surveillance se porte sur :

- TA (Tension Artérielle)
- Saturation en oxygène
- Conscience (Glasgow)
- Rythme cardiaque (enregistrement ECG en permanence)
- Fréquence respiratoire (FR)
- Glycémie capillaire
- Diurèse des 24 heures...

La pose d'une voie veineuse de bon calibre (garde-veine) en vue d'une hydratation large (hypotension et arythmie) est toujours de mise.

Chez cette patiente, un bilan complet est à faire absolument.

2- Quels examens demandez-vous ? Argumentez.**Biologie (sang).**

- **NFS** : à la recherche d'une hyperleucocytose, lymphome, anémie...
- **Hémostase** : à la recherche d'un trouble de l'hémostase
- **Ionogramme sanguin** : à la recherche d'un trouble ionique : hyponatrémie, hypokaliémie...
- **Glycémie** (à jeun) : patiente diabétique.
- **Hb glycosylé** : suivi de traitement (patiente diabétique).
- **Enzymes cardiaques (CPKMB, troponine, BNP)** : à la recherche d'une insuffisance cardiaque et / ou de souffrance myocardique.
- **Bilan hépatique (ASAT, ALAT, Gamma GT)** à la recherche d'une stase biliaire.
- **Lipasémie** : à la recherche d'une pancréatite aiguë / chronique.
- **Fonction rénale (urée, créatininémie, DFG)** : à la recherche d'une insuffisance rénale (aiguë ou chronique en fonction des précédents résultats).
- **D dimères** : Si < 500 absence de thrombose et / ou embolie pulmonaire.
- **CRP** : à la recherche d'un syndrome inflammatoire
- **TSH -T4** : à la recherche d'une hyperthyroïdie et / ou hypothyroïdie (dysthyroïdie).
- **ECBU** et bandelette urinaire : à la recherche d'infection urinaire.

Radiographie :

- **Radiographie pulmonaire** face + profil : à la recherche d'un foyer, d'un épanchement, d'une tumeur, d'une masse suspecte...
- **ASP** : transit, surcharge stercorale, calcification, fécalome, calcul radio-opaque (urinaire / vésiculaire)...

ECG :

à la recherche des troubles du rythme et / ou autres anomalies.

Enregistrement permanent ou holter rythmique.

Poids :

Protéïnémie / albuminémie / pré-albuminémie.
(Bilan nutritionnel).

GDS (Gaz Du Sang) :

A la recherche d'une hypoxie et ou hypercapnie et acido-cétose.

Hypoxie et hypocapnie en cas d'embolie pulmonaire massive

TDM cérébrale

A la recherche d'un accident vasculaire (ischémique et / ou hémorragique).

Vérifier l'état général après un état de mort apparent.

Ce bilan n'est pas complet, mais c'est un très bon début pour commencer !

Pensez à faire , aussi :

- Echographie cardiaque
- Echographie Doppler membres inférieurs, IPS
- Holter rythmique (ECG).

3- Interprétez la biologie.

L'analyse du bilan montre :

- Hyponatrémie à 130 mmol / l (136-145).
- Hypokaliémie à 2,1 mmol / l (3,5-5,1).
- Hypochlorémie à 90 mmol / l (98-110).
- Hyperglycémie à 2,2 g / l (0,7-1,05).
- Insuffisance rénale DFG 35 ml / mn / m² (> 60)
Comme nous n'avons pas d'autres chiffres concernant la fonction rénale, on peut espérer qu'il s'agit d'une insuffisance rénale aiguë, réversible sous une bonne hydratation.

Par ailleurs, l'hyponatrémie, l'hypokaliémie et l'hypochlorémie sont dues à une déplétion (perte par vomissements, les selles et la préparation colique).

- Pro-BNP : légère augmentation mais normal pour l'âge en présence d'une insuffisance rénale.
- Troponine : légèrement augmentée vu IR et FA rapide idem pour CPK

4- Interprétez l'ECG.

L'analyse de l'ECG de Mme O. montre :

- Un rythme sinusal régulier
- Un sous décalage de ST
- Une onde T-aplatie

D'une façon générale :

- On peut parler d'une hypokaliémie si le K est inférieur à 3,6 mmol / l.
- L'hypokaliémie sévère peut être responsable des extrasystoles surtout chez des patients digitalisés, torsades de pointes, des TV, QT longs.
- Alors on cherche un sous décalage ST, une onde T-aplatie, des ondes T-biphasiques avec onde U.

ECG	Taux de K ⁺ sérique (mEq/l)
	3.5-4
	3.0-3.5
	2.5-3.0
	< 2.5

**5- Quel est le scénario le plus probable ?
Argumentez.**

Le scénario le plus probable peut être résumé de la façon suivante :

Cette patiente âgée de 87 ans, diabétique de type II avec une insuffisance rénale (probablement chronique), s'est déshydratée (hypovolémie, hypotension, hyponatrémie et hypokaliémie) sous LASIX® et, en plus, des vomissements et des pertes des matières après la prise de préparation colique.

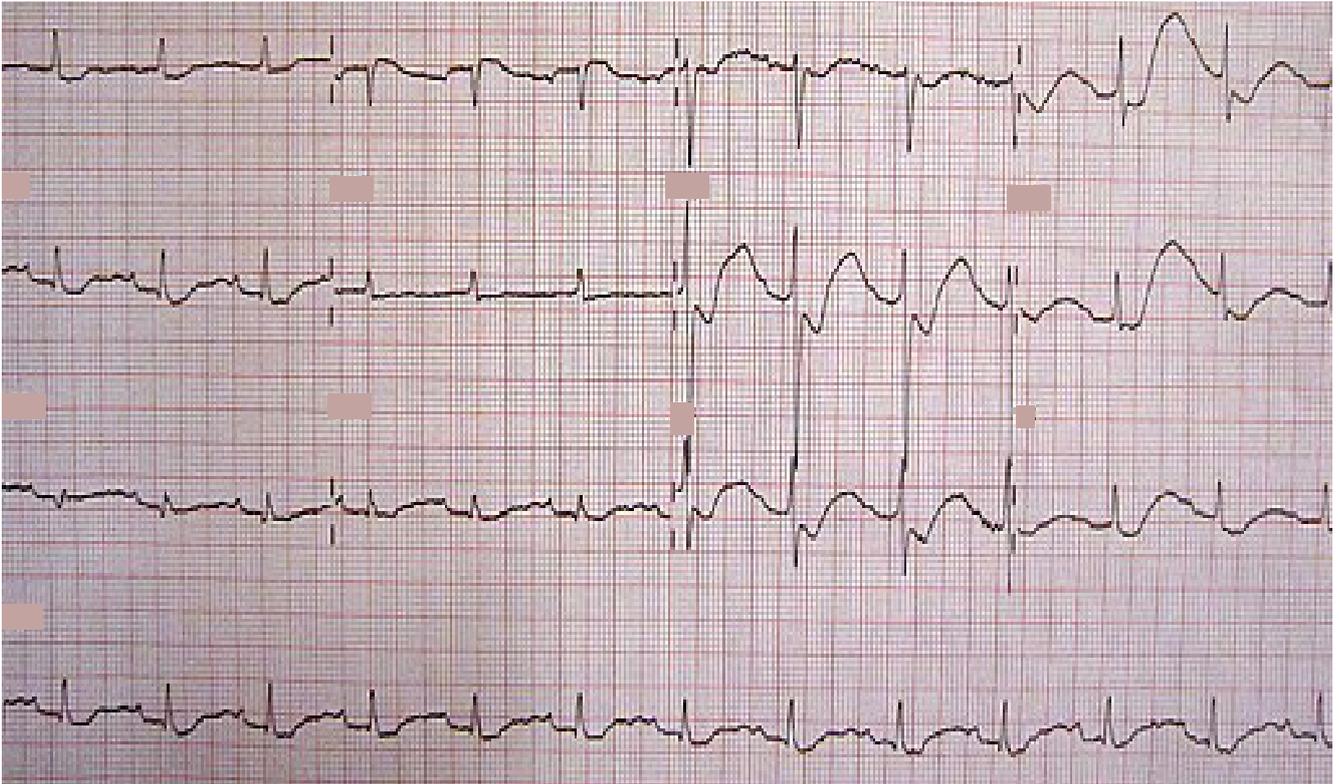
C'est une déplétion multifactorielle, de grande importance qui a provoqué l'état de mort apparente ; certainement due à une hypokaliémie critique.

A priori, la teneur des électrolytes présente dans la solution ne peut pas être considérée comme responsable pour des modifications significatives des électrolytes...

Ce risque est cependant plus important chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale et une insuffisance cardiaque classe I à II, patients prenant des diurétiques

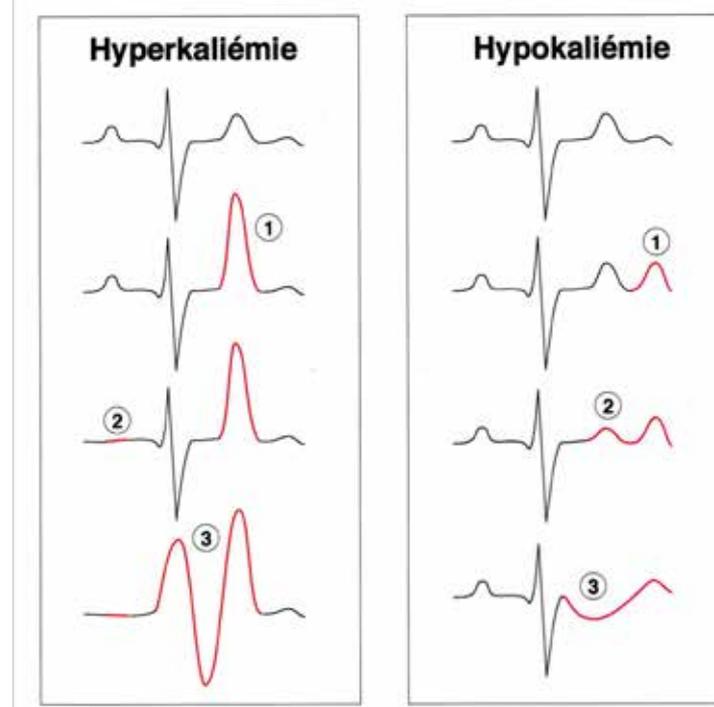
À discuter : Revoir dosage LASIX et NOAC au lieu de Aspegic® ! Après l'holter rythmique.

* Image agrandie (ECG)



19

Pour mémoire :
Les modifications
électriques sur l'ECG
en cas d'**hyperkaliémie**
et **hypokaliémie**.



NOUVEAU



Boostez le traitement contre la goutte



UN CONTRÔLE COMPLET DE LA GOUTTE

DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT Zurampic 200 mg, comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 200 mg de lésinurad. Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 52,92 mg de lactose (sous forme monohydratée). **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimé pelliculé (comprimé). Comprimés bleus, ovales, 5,7 x 12,9 mm. Les comprimés portent l'inscription « LES200 » sur une face. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** Zurampic, en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, est indiqué chez les adultes pour le traitement complémentaire de l'hyperuricémie chez les patients atteints de goutte (avec ou sans tophus) qui n'ont pas atteint les taux cibles d'acide urique sérique avec une dose appropriée d'un inhibiteur de la xanthine oxydase administré seul. **Posologie et mode d'administration** La dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour, le matin. Il s'agit aussi de la posologie maximale. Les comprimés de Zurampic doivent être pris en même temps que la dose matinale d'un inhibiteur de la xanthine oxydase, à savoir l'allopurinol ou le fébuxostat. La dose minimale recommandée d'allopurinol est de 300 mg, ou de 200 mg pour les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine [ClCr] de 30-59 ml/min). Si le traitement par l'inhibiteur de la xanthine oxydase est interrompu, l'administration de Zurampic doit également être interrompue. Les patients doivent être informés que le non-respect de ces instructions peut accroître le risque d'événements rénaux. Les patients doivent être informés de rester bien hydratés (par exemple 2 litres de liquide par jour). Le taux cible d'acide urique sérique est inférieur à 6 mg/dl (360 µmol/l). Chez les patients avec des tophus ou des symptômes persistants, le taux cible est inférieur à 5 mg/dl (300 Regularmol/l). Le dosage du taux cible d'acide urique sérique peut être effectué dès 4 semaines après le début du traitement par Zurampic. Une prophylaxie de la crise de goutte par la colchicine ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) est recommandée pendant au moins 5 mois au début du traitement. **Populations particulières** **Sujet âgé (≥ 65 ans)** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire sur la base de l'âge; toutefois, les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée (voir les recommandations posologiques en cas d'insuffisance rénale). L'expérience chez les patients très âgés (≥75 ans) est limitée. **Insuffisance rénale** Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), une insuffisance rénale terminale ou chez les patients sous dialyse. Compte-tenu de son mécanisme d'action, le lésinurad pourrait ne pas être efficace chez ces patients. Zurampic ne doit pas être instauré chez les patients transplantés rénaux. Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr de 30-89 ml/min). Zurampic doit être utilisé avec précaution chez les patients avec une ClCr de 30 à moins de 45 ml/min. **Insuffisance hépatique** Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classes A et B de Child-Pugh). Zurampic n'a pas été étudié chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ; par conséquent, aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée. **Population pédiatrique** La sécurité et l'efficacité de Zurampic chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. **Mode d'administration** Voie orale. Zurampic doit être pris le matin, avec de la nourriture et de l'eau. **Contre-indications** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Patients avec un syndrome de lyse tumorale ou un syndrome de Lesch-Nyhan. Insuffisance rénale sévère (ClCr inférieure à 30 ml/min), insuffisance rénale terminale, patients transplantés rénaux ou patients sous dialyse. **Effets indésirables** Résumé du profil de sécurité La tolérance de Zurampic 200 mg a été évaluée dans des études cliniques d'associations thérapeutiques de phase III (y compris des études d'extension). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant le traitement avec Zurampic 200 mg sont la grippe, le reflux gastro-œsophagien, les céphalées et l'augmentation de la créatininémie. Les effets indésirables graves, insuffisance rénale, atteinte de la fonction rénale et néphrolithiase, sont survenus rarement (moins d'un cas pour 100 patients) (voir Tableau 1). Dans les études cliniques, la plupart des effets indésirables étaient d'intensité légère ou modérée et se sont résolus lors de la poursuite du traitement par Zurampic. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'arrêt de Zurampic était l'augmentation de la créatininémie (0,8 %). Liste tabulée des effets indésirables Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur fréquence et de la classe de systèmes d'organes. Les catégories de fréquence sont définies selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000) et très rare (< 1/10 000). Le tableau 1 liste les effets indésirables identifiés dans les études cliniques conduites chez des patients recevant Zurampic 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, l'allopurinol ou le fébuxostat. **Tableau 1 Effets indésirables par classe de systèmes d'organes et fréquence. Classe de systèmes d'organes. Infections et infestations. Fréquent :** Grippe. **Affections du système immunitaire. Rare :** Hypersensibilité*. **Troubles du métabolisme et de la nutrition. Peu fréquent :** Déshydratation. **Affections du système nerveux. Fréquent :** Céphalées. **Affections gastro-intestinales. Fréquent :** Reflux gastro-œsophagien. **Affections du rein et des voies urinaires. Peu fréquent :** Insuffisance rénale**, Atteinte de la fonction rénale, Néphrolithiase. **Investigations.** Augmentation de la créatininémie. * Photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire. ** Inclut les termes préférés : insuffisance rénale, insuffisance rénale chronique et insuffisance rénale aiguë. Description d'effets indésirables sélectionnés **Événements rénaux** Zurampic entraîne une augmentation de l'excrétion rénale d'acide urique, qui peut conduire à des augmentations transitoires de la créatininémie, des effets indésirables rénaux et des calculs rénaux. Même si

d'autres doses ont été étudiées, la dose recommandée de Zurampic est de 200 mg une fois par jour en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans trois études de 12 mois contrôlées versus placebo de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase versus un inhibiteur de la xanthine oxydase seul (placebo), des élévations de la créatininémie, entre 1,5 et 2 fois la valeur initiale, se sont produites chez 3,9 % des patients sous Zurampic 200 mg, 10,0 % des patients sous Zurampic 400 mg et 2,3 % des patients sous placebo ; des élévations de la créatininémie au moins 2 fois supérieures à la valeur initiale se sont produites chez 1,8 % des patients sous Zurampic 200 mg, 6,7 % des patients sous Zurampic 400 mg et 0 % des patients sous placebo. Ces élévations de la créatininémie se sont généralement résolues, la majorité sans interruption du traitement. Des effets indésirables rénaux ont été rapportés chez les patients traités par Zurampic 200 mg (5,7 %) et par Zurampic 400 mg (11,8 %) versus placebo (4,5 %), entraînant l'arrêt du traitement chez respectivement 1,2 %, 3,3 % et 1 % des patients. L'effet indésirable le plus fréquent au niveau rénal a été l'augmentation de la créatininémie sérique (4,3 % avec Zurampic 200 mg et 7,8 % avec Zurampic 400 mg en comparaison à 2,3 % avec le placebo). Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée, l'incidence d'effets indésirables rénaux a été similaire dans tous les groupes de traitement : Zurampic 200 mg (12,7 %), Zurampic 400 mg (16,3 %) et placebo (13,3 %). Des effets indésirables rénaux graves, par exemple, insuffisance rénale aiguë et dysfonction rénale, ont été rapportés chez des patients sous lésinurad 400 mg (1 %) et sous placebo (0,4 %) et chez aucun patient sous lésinurad 200 mg. Si l'on inclut les études d'extension à long terme sur des associations thérapeutiques, l'incidence d'effets indésirables rénaux graves (y compris l'insuffisance rénale aiguë) pour 100 patient-années d'exposition a été de 0,4 et de 1,4 avec respectivement Zurampic 200 mg et Zurampic 400 mg en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Les données jusqu'à 24 mois des études d'extension à long terme ont révélé un profil de tolérance rénale cohérent avec celui observé dans les études contrôlées versus placebo. Dans une étude de 6 mois du Zurampic en monothérapie, en double aveugle, contrôlée versus placebo, des effets indésirables rénaux et des effets indésirables rénaux graves (y compris une insuffisance rénale aiguë) ont été rapportés chez respectivement 17,8 % et 4,7 % des patients recevant Zurampic 400 mg seul et chez aucun des patients recevant le placebo. Parmi les effets indésirables rénaux graves, une insuffisance rénale, une insuffisance rénale aiguë et une dysfonction rénale ont été rapportées chez respectivement 1,9 %, 1,9 % et 0,9 % des patients recevant le lésinurad 400 mg en monothérapie et chez aucun patient recevant le placebo. Comme l'incidence des événements indésirables rénaux sévères était augmentée avec la monothérapie par rapport à l'association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase, Zurampic ne doit pas être utilisé en monothérapie. Les patients avec un antécédent de calculs rénaux ont été autorisés à entrer dans les études de 12 mois de Zurampic en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Dans ces études, des effets indésirables de type calculs rénaux (la néphrolithiase étant l'effet le plus fréquent) ont été rapportés chez les patients sous Zurampic 200 mg (0,6 %), Zurampic 400 mg (2,5 %) et placebo (1,7 %). **La tolérance cardiovasculaire** Dans les études cliniques randomisées, en double aveugle, contrôlées versus placebo, d'associations thérapeutiques, les incidences de patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs déclarés (décès cardiovasculaire, infarctus du myocarde non fatal, accident vasculaire cérébral non fatal) pour 100 patients-années d'exposition étaient de : 0,71 (IC 95 % 0,23 ; 2,21) pour le placebo, 0,96 (IC 95 % 0,36 ; 2,57) pour Zurampic 200 mg, et 1,94 (IC95 % 0,97 ; 3,87) pour Zurampic 400 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. Une relation de causalité avec Zurampic n'a pas été établie. Tous les patients avec des événements cardiovasculaires indésirables majeurs traités avec Zurampic 200 mg avaient des antécédents d'insuffisance cardiaque, d'accident vasculaire cérébral ou d'infarctus du myocarde. Des analyses post-hoc dans un sous-groupe de patients présentant un risque cardiovasculaire élevé à l'état initial (tel que défini par un accident ischémique transitoire, une angine de poitrine, une insuffisance cardiaque, un infarctus du myocarde, une maladie vasculaire périphérique, et / ou un accident vasculaire cérébral), ont montré que l'incidence des événements indésirables cardiovasculaires majeurs était de 1/52 pour le placebo et de 4/53 pour Zurampic 200 mg, lorsqu'ils étaient utilisés en association avec un inhibiteur de la xanthine oxydase. **Hypersensibilité** De rares cas d'hypersensibilité (photodermatose, réaction de photosensibilité, dermatite allergique, prurit et urticaire) ont été rapportés avec le lésinurad pendant le programme clinique. Aucun d'entre eux n'était grave ou n'a nécessité une hospitalisation. Autres populations particulières **Patients présentant une insuffisance rénale** Aucune différence globale dans la sécurité d'emploi de Zurampic n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée (ClCr estimée de 30-89 ml/min) par rapport aux patients ayant une fonction rénale normale. 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 la santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Grünenthal GmbH Zieglerstr. 6 52078 Aachen Allemagne Tel.: +49-241-569-0 **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** EU/1/15/1080/001 10 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/002 28 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/003 30 comprimés pelliculés, EU/1/15/1080/004 98 comprimés pelliculés EU/1/15/1080/005 100 x 1 comprimé pelliculé (dose unitaire). **DELIVRANCE : Médicament soumis à prescription médicale DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** 05/2017 **DATE DE LA PUBLICITE :** 02/2019



K-KLINIK-3

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en biologie
Laboratoires Ketterhill

Un syndrome cérébelleux de mauvais augure

Anamnèse

Une femme de 63 ans est hospitalisée pour syndrome cérébelleux sévère.

On note de nombreux antécédents :

- Novembre 2016 : cancer du sein D traité par tumorectomie curage puis RTE puis hormonothérapie en cours par femara (stade : pT1c pN0 M0 RH+ SBR1).
- Polypose colique avec ablation d'un adénome tubulo-villeux en dysplasie de bas à moyen grade en 2016.
- Janvier 2018 : cancer de l'estomac + adénopathie cœliaque.
- Janvier à avril 2018 : chimiothérapie adjuvante par FOLFOX 6 cures.
- Juin 2018 : gastrectomie totale + curage : adénocarcinome infiltrant gastrique peu différencié à cellules indépendantes pT3 pN3 pM0 avec engainements péri-veineux et embolies lymphatiques
- Septembre à novembre 2018 : chimio adjuvante 3 cures de ECX.
- Fin novembre 2018 :
Apparition d'un syndrome cérébelleux.
Dysphasie.
Ataxie.
Vertiges.
Tremblement intentionnel.

Examens complémentaires :

- Novembre 2018 : - IRM cérébrale et IRM médullaire normale
- PL : hyperprotéinorachie à 0,75 g / l, 7 éléments / mm³ (lymphocytes), glycorrachie normale.
- Décembre 2018 : - TEP scanner : pas de lésion évolutive.
- Janvier 2019 : - Persistance voire aggravation du syndrome cérébelleux malgré une tentative de bolus solumedrol 1g / j 3 jours + immunoglobuline 30 g, puis corticothérapie au long cours 1 mg / kg.

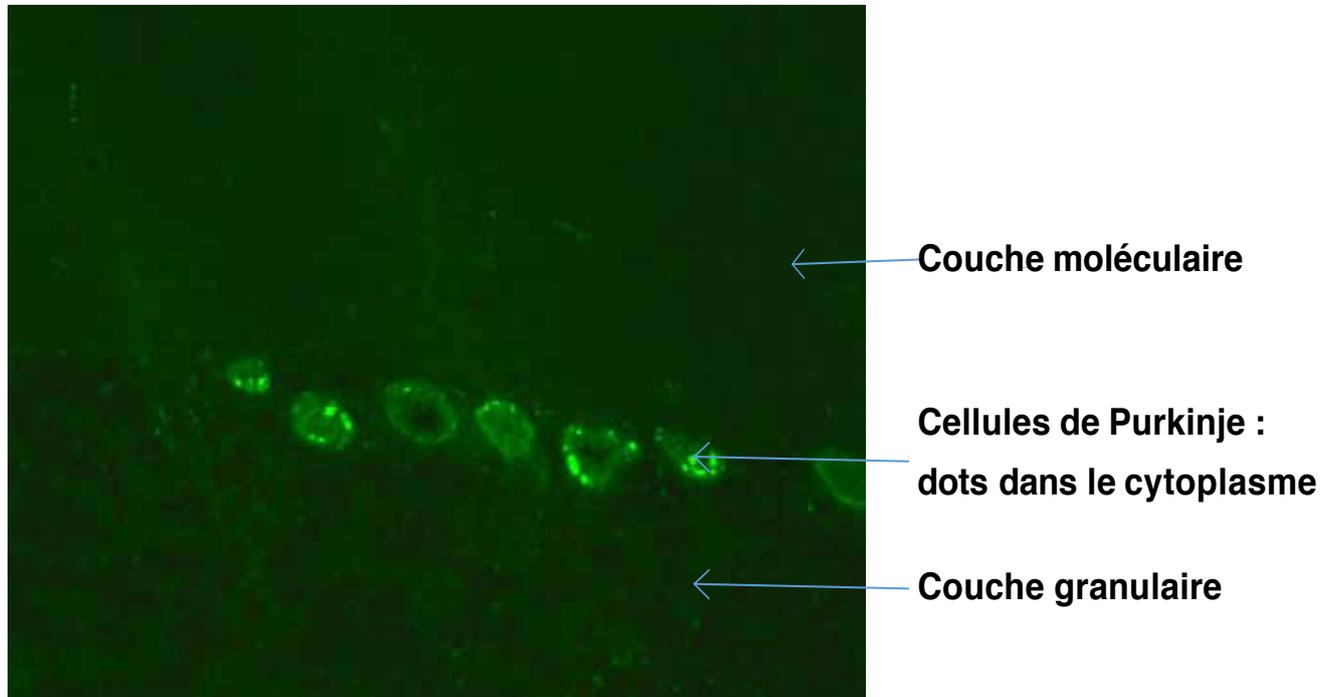
- 1- Quel bilan auto-immun est à demander ?
- 2- Que doit-on rechercher devant un anticorps anti-Yo ?
- 3- Quel est le pronostic ?

1- Quel bilan auto-immun est à demander ?

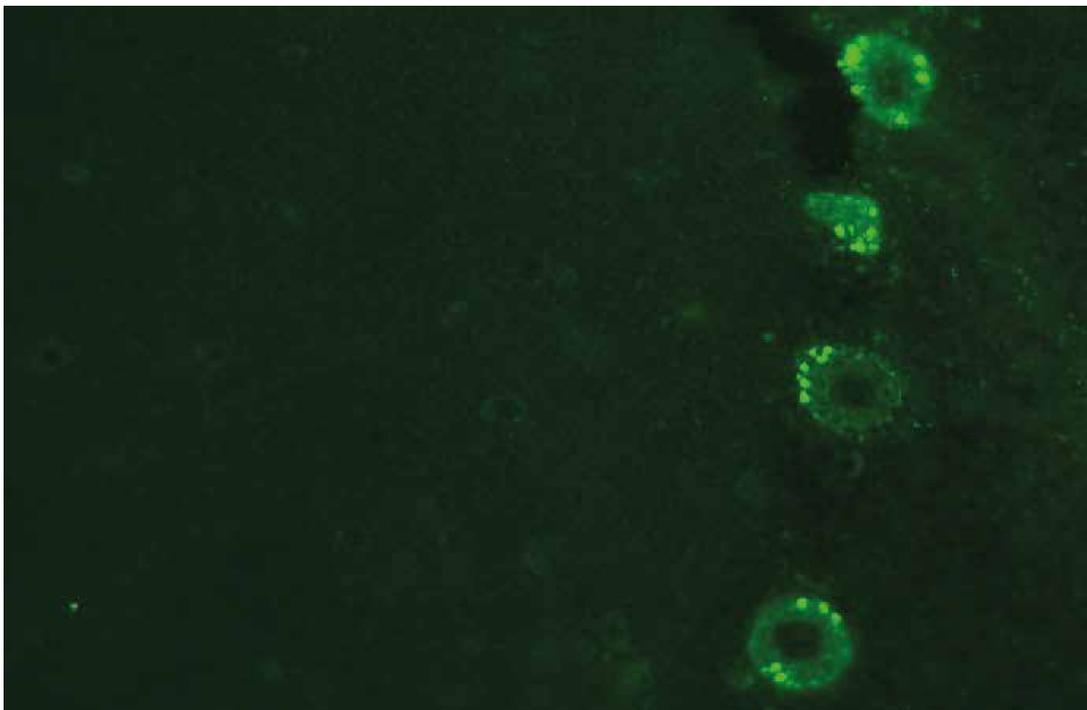
Le tableau d'ataxie cérébelleuse doit conduire à une recherche d'auto-anticorps à cibles intracellulaires, aussi appelés anticorps onconeuronaux car généralement associés à une tumeur. Ces anticorps sont souvent responsables de syndromes cérébelleux. Ils se recherchent au laboratoire sur coupe de cervelet de primate et sont identifiés sur dots spécifiques.

Au laboratoire, en immunofluorescence indirecte :

Coupe de cervelet de primate – sérum



22



Sur coupe de cervelet, on note des inclusions (dots) dans le cytoplasme des cellules de Purkinje. Les autres structures (couche moléculaire, couche granulaire) sont négatives.

L'identification montre un anticorps anti-Yo, ce que l'immunofluorescence laissait sous-entendre.

2- Que doit-on rechercher devant un anticorps anti-Yo ?

Les anticorps anti-Yo sont associés généralement à des cancers gynécologiques et précèdent la découverte de la tumeur. Au vu des antécédents de cette patiente, il faut rechercher une récurrence tumorale de son cancer du sein.

3- Quel est le pronostic ?

L'atteinte résulte des phénomènes d'immunité cellulaire avec destruction des neurones ciblés par les lymphocytes T cytotoxiques. Les lésions sont irréversibles, la réponse à l'immunothérapie est limitée et le pronostic plutôt défavorable. Les anticorps sont les marqueurs de la maladie mais leur taux n'est pas corrélé à la sévérité clinique. Ces anticorps sont retrouvés préférentiellement chez les personnes plutôt âgées et, sont la plupart du temps initiés par une tumeur, ici une tumeur du sein.



Eliquis[®]
apixaban

432BE18PR07496/181309 • Janvier 2019



Bristol-Myers Squibb



DOSSIER K-KLINIK



Dr THEISEN Robert
Médecin spécialiste en
ophtalmologie



Dr MANAVI H.-R.
Médecin spécialiste en
gériatrie
Rédacteur en chef

GLAUCOMES

I-DEFINITION :

24

Les **glaucomes** représentent un groupe de maladies oculaires graves qui provoquent une dégénérescence progressive et irréversible du nerf optique. Ils se manifestent par une atteinte périphérique du champ visuel : commençant tout d'abord en périphérie et progressivement vers le centre. En l'absence de traitement, une cécité irréversible peut s'installer définitivement.

Cette affection est la seconde cause de cécité en France, après la DMLA (Dégénérescence Maculaire Liée à l'Age).

Plus de 70 millions des personnes dans le monde ont un glaucome et près de la moitié de ces personnes ne le savent pas.

II-TERMINOLOGIE

Il n'y a pas qu'une seule forme de glaucome :

Il y a des multitudes de formes de glaucome.

C'est pourquoi nous parlons, dans ce dossier, des glaucomes.

Par contre, le glaucome chronique à angle ouvert, à lui seul, représente près de 90 % des cas des glaucomes.

Ici, nous étudions essentiellement cette forme de glaucome majoritaire : glaucome à angle ouvert.



Source web

III-EPIDEMIOLOGIE

Les glaucomes touchent 1 à 2 % de la population de plus de 40 ans et 10 % de la population après 70 ans (la prévalence).

Environ 800 000 personnes sont traitées en France et on estime entre 400 000 et 500 000 le nombre de cas de glaucome non diagnostiqué !

C'est la 2^{ème} causes de cécité en France (après la DMLA).

Les glaucomes constituent aujourd'hui une des causes majeures de cécité dans le monde.

Le glaucome touche aussi bien les hommes que les femmes, du nouveau-né à la personne âgée.

IV-CAUSES-FACTEURS DE RISQUES

Les causes du glaucome restent encore inconnues. Elles sont vraisemblablement multiples.

Par contre, plusieurs facteurs de risques (FDR) favorisent cette maladie :

- L'augmentation (au-delà de 21 mmHg) de la pression intraoculaire (PIO) représente le facteur de risque le plus important. Cependant, 90 % des sujets ayant une PIO > 21 mmHg ne développent pas de glaucome. D'autre part, il y a des glaucomes à PIO normale (entre 10-21 mmHg).
- L'âge : le glaucome est diagnostiqué, le plus souvent, chez les sujets de plus de 40 ans, et sa fréquence augmente avec l'âge.
- L'origine ethnique.

DOSSIER K-KLINIK

- Une prédisposition génétique (mutation génétique MYOC-OPT...)
- Une forte myopie
- Une forte hypermétropie
- Un diabète
- Atteinte vasculaire
- Histoire familiale (antécédents familiaux)
- Un traitement par les corticoïdes (au long cours)
- HTA
- Un traumatisme oculaire
- Une forme post-opératoire (chirurgicale ophtalmique)

Attention, le diagnostic différentiel en cas de diminution constrictive d'un champ visuel est l'intoxication par le mercure (Guyane, Amozonie...)

En cas de doute, penser à doser le taux de mercure dans les cheveux.

V-LES SIGNES CLINIQUES-SYMPTOMES

En général, il n'y a pas de signe avant-coureur. La maladie progresse de façon insidieuse, et la moitié des gens qui en sont atteints l'ignorent.

C'est pourquoi les Anglo-Saxons qualifient cette maladie de : « le voleur de vue silencieux » : sneak-thief of sight.

Sinon, les signes et les symptômes communs du glaucome sont :

Signes généraux :

- Céphalées,
- Nausées,
- Vomissements.

Signes locaux ou oculaires :

- Œil rouge,
- Des douleurs oculaires,
- Une baisse de l'acuité visuelle (BAV),
- Une vision floue,
- Une perception de halos colorés,
- Une hypersensibilité à la lumière,
- Une pupille dilatée,



Source web

VI-DIAGNOSTIC POSITIF

Le diagnostic (de certitude) sera fait exclusivement par un collègue **ophtalmologue** en cabinet (nécessite de faire certains tests ayant besoin d'outils diagnostiques).

Pour faire ce diagnostic positif, l'ophtalmologue va pratiquer les examens suivants :

La mesure de la pression intraoculaire (PIO) : Tonométrie

Le tonomètre mesure la pression intraoculaire (PIO), de façon indirecte (flux d'air).



Source web

L'examen du fond d'œil (FO) : Ophthamocopie.

C'est l'examen clinique qui permet d'examiner et visualiser les déformations de la papille optique, l'état du nerf optique et de la rétine.

Le FO permet également de trouver des lésions associées, comme le décollement de la rétine, l'état vasculaire...



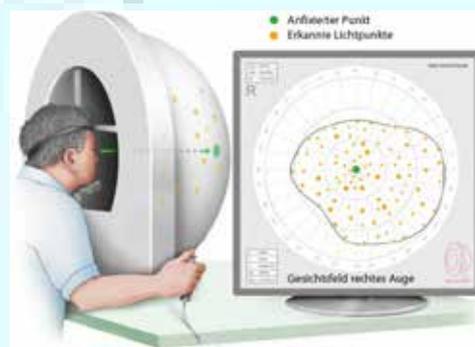
Source web

L'examen du champ visuel : Périmétrie

La mesure de champ visuel permet d'estimer l'évolution de la maladie, le plus souvent trop tardive.

Cette amputation du champ visuel reste, malheureusement, irréversible.

Pour mesurer le champ visuel, on utilise le plus souvent des appareils spécifiques avec de vraies mesures (permettant une surveillance dans le temps) : c'est le périmètre.



Source web

DOSSIER K-KLINIK

L'examen de l'angle de l'œil : Gonioscopie

Ce l'examen de l'angle irido-cornéen. Cet examen permet de classer le glaucome à angle ouvert ou angle fermé (aigu) (voir images).



Source web

Pour faire le diagnostic positif de glaucome, il faut impérativement qu'un collègue ophtalmologue fasse ces quatre examens dans son cabinet avec des outils spécifiques.

VII-DEPISTAGE :

Comme dans la majorité des cas, la maladie est insidieuse et silencieuse, un dépistage (précoce) est fortement conseillé.

Le schéma canadien et suisse nous semble raisonnable :

- Tous les trois ans pour les plus de 40 ans,
- Tous les deux ans pour les plus de 50 ans,
- Tous les ans pour les plus de 60 ans.

Le diagnostic est malheureusement toujours, trop tardif. C'est pourquoi il faut insister sur l'apport positif d'un dépistage précoce.

VIII- CLASSIFICATION DES GLAUCOMES

Il y a une multitude de formes de glaucomes.

Le glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) constitue 90 % des glaucomes.

La pression intraoculaire (PIO) est augmentée parce que la circulation d'humeur aqueuse est entravée d'une manière ou d'une autre.

On classe le glaucome en fonction de la cause de l'élévation de la pression intraoculaire.

L'humeur aqueuse s'écoule à travers le trabéculum dans le canal de Schlemm puis, quitte l'œil et rejoint le système veineux.

Si l'obstacle est physiquement représenté par un angle étroit où l'iris vient prendre appui sur la face postérieure de la cornée, l'orifice d'entrée est déplacé.

Dans le cas de GPAO, 90 % des cas, le trabéculum lui-même est dénaturé et ne laisse pas passer l'humeur aqueuse.

Classification des glaucomes :

A-Glaucome à angle ouvert :

A-1 Glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) 90 %

- A-1-a — GPAO à pression intraoculaire élevée
- A-1-b — GPAO à pression intraoculaire normale

A-2 Glaucome secondaire à angle ouvert

- Glaucome pigmentaire
- Glaucome pseudo-exfoliatif
- Glaucome post-traumatique
- Glaucome néo vasculaire (non abordé)
- Glaucome phacolytique (non abordé)

B-Glaucome à angle fermé

- Glaucome aigu
- Glaucome chronique à angle étroit (non abordé)
- Glaucome à angle étroit cataractogène (non abordé)

C-Glaucome chez l'enfant

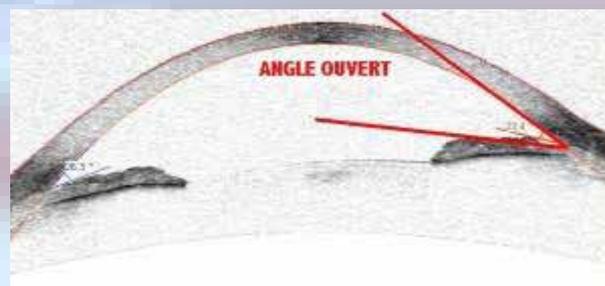
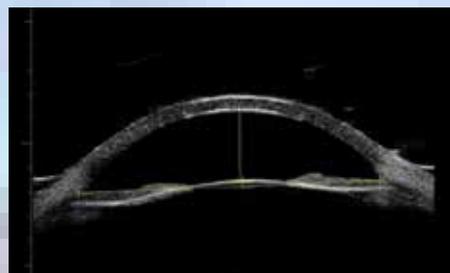
Ce tableau peut résumer la classification des formes les plus fréquentes de glaucomes.

Donc, ce tableau n'est pas exhaustif.

Ce tableau est basé sur :

- L'angle caméculaire (ouvert / fermé)
- Nature primaire et / ou secondaire.
- **Le GPAO représente 90 % des cas**

GLAUCOME A ANGLE OUVERT



Source WEB

DOSSIER K-KLINIK

A-Glaucome primaire à angle ouvert (GPAO) 90 % des cas

Dans le GPAO, l'angle caméculaire est « ouvert », c'est-à-dire que l'humeur aqueuse peut accéder au trabéculum. Par contre, c'est le trabéculum qui est dénaturé et ne laisse pas circuler l'humeur aqueuse.

Dans cette classification, on distingue deux formes de glaucomes à angle ouvert.

- GPAO avec élévation de la PIO
- GPAO à pression normale

A-1-a / La GPAO à PIO élevée :

C'est la forme la plus fréquente (chez le sujet blanc), elle peut survenir dès l'âge de 40 ans.

Malheureusement, le diagnostic est tardif.

La maladie évolue insidieusement à bas bruit, et quand les signes sont présents, c'est déjà trop tard : il n'y a pas de symptômes au début, et quand les symptômes sont présents c'est déjà trop tard.

Cette pression intraoculaire monte progressivement : donc il y a une adaptation de l'organisme.

Cette hausse de pression (PIO) comprime le nerf optique et entraîne une ischémie (zone périphérique en premier).

Malheureusement, les dégâts sur le nerf optique sont irréversibles.

A-1-b / La GPAO à pression normale :

La pression intraoculaire (IPO) reste toujours inférieure à 21 mmHg, dans cette maladie. Le GPAO à pression normale se caractérise par une atteinte progressive du nerf optique avec une altération du champ visuel sans augmentation de la PIO.

Dans la population de race blanche, un tiers des cas de GPAO restent à pression normale.

Au Japon, en particulier, cette forme est majoritaire.

A ce jour, nous ne savons pas comment les lésions du nerf optique se développent en l'absence d'élévation de la PIO.

Une élévation de la pression intraoculaire peut être due à d'autres causes comme :

- Les maladies oculaires,
- Les blessures oculaires,
- Les opérations des yeux,
- Le traitement.

Rapidement, nous allons voir, dans cette catégorie, quelques glaucomes.

A-2 Glaucome secondaire à angle ouvert

A-2-a / Glaucome pigmentaire :

C'est un glaucome à angle ouvert. L'humeur aqueuse ne peut pas circuler, car une accumulation de « matériel » dans le trabéculum a partiellement bouché le système d'écoulement de l'humeur aqueuse.

Cette forme de glaucome survient plus volontiers chez l'homme que chez la femme, et surtout chez les myopes.

Cette forme débute en général entre 20 et 40 ans, bien plutôt que le GPAO.

A-2-b / Glaucome pseudo-exfoliatif :

Une forme universelle, présente chez les Européens (Hongrois +++ et Nord Europe).

Lors de l'examen ophtalmologique, on trouve, dans 10 % des cas, un dépôt blanchâtre sur le cristallin. C'est ce dépôt blanchâtre qui bouche le trabéculum.

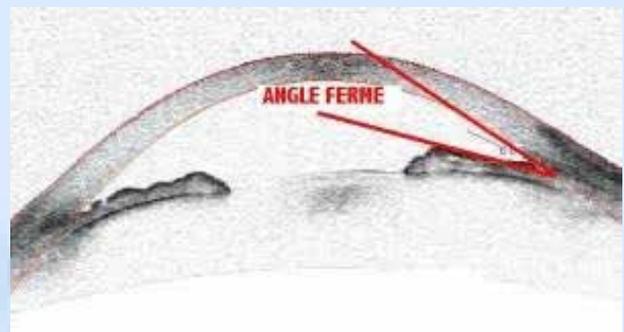
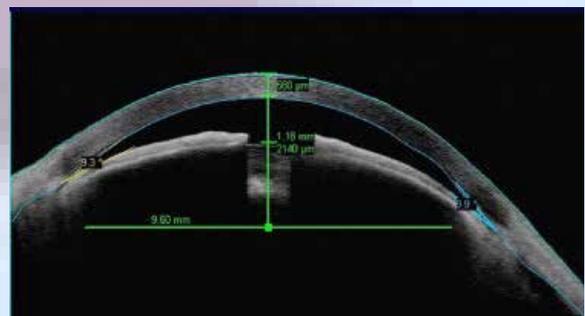
A-2-c / Glaucome post-traumatique :

Un glaucome se développe après :

- Un choc,
- Un traumatisme,
- Une opération,
- Un traitement au long cours,
- Une brûlure,
- Une blessure,
- Un corps étranger.

Dans le volet surveillance et dépistage, pensez à examiner par ophtalmologue tout sujet ayant eu un choc, l'opération de l'œil..., régulièrement.

B-Glaucome à angle fermé



Source WEB

Cette forme de glaucome est très fréquente chez les Asiatiques et chez les hypermétropes.

C'est également la forme familiale la plus fréquente :

D'où l'intérêt du dépistage systématique au sein de la même famille.

La gonioscopie a montré que l'angle caméculaire était étroit (moins de 45°)

Plus l'angle est étroit, plus l'humeur aqueuse a des difficultés pour arriver au trabéculum et à le traverser.

Avec l'âge, le cristallin s'agrandit, devient de plus en plus rigide, et moins transparent aussi.

Ce phénomène participe également à entraver la circulation de l'humeur aqueuse entre la chambre postérieure et la chambre antérieure ce qui augmente la PIO, puisque la production de l'humeur aqueuse est continue.

DOSSIER K-KLINIK

B-1 Glaucome aigu : La crise aiguë de glaucome

La crise aiguë de glaucome constitue une urgence extrême.

En l'absence de traitement efficace, immédiatement, le patient peut perdre la vue de façon définitive.

Une crise aiguë de glaucome est due à la montée brutale de la PIO, en quelques heures à peine.

Une crise aiguë de glaucome, contrairement à un GPAO, est très souvent symptomatique.

Les signes cliniques les plus fréquents sont :

- Douleur oculaire
- Céphalées
- Vertiges
- Vomissements
- Œil rouge
- Déformation de la pupille
- Gonflement de la cornée (œdème)
- Trouble de la vision
- Halos colorés autour des sources lumineuses.



Source WEB

Cette montrée brutale de la PIO écrase littéralement le nerf optique, mais aussi les vaisseaux de la rétine.

En l'absence de traitement, en urgence, le patient perd la vue (cécité).

Certains facteurs déclenchants sont :

- Obscurité (la plupart des crises se produisent dans un lieu sombre)
- Peur
- Stress
- Certains médicaments (antidépresseur tricyclique, anti-grippaux, anti-histaminiques, médication anti-vertigineux...)

A noter que certaines attaques de glaucome ne sont pas toujours aussi spectaculaires. C'est souvent la succession de plusieurs crises « mineures ».

Néanmoins, le patient développe bel et bien un glaucome chronique à angle étroit avec une atteinte certaine du nerf optique.

Traitement (d'urgence) d'une crise aiguë de glaucome

- C'est une urgence thérapeutique
- En premier lieu, les collyres et **DIAMOX®** (per os) sont utilisés pour diminuer la pression intraoculaire (PIO) et contracter la pupille
- Aussitôt que la PIO baisse, le collègue ophtalmologue envisage une intervention par laser de que possible : **Tabéculoplastie** (voir plus loin).
- Ce traitement est aussi appliqué à l'autre œil également de façon préventive.



C-Glaucome chez l'enfant

Chez les nouveau-nés avec un défaut de développement de l'angle de l'œil ou défaut de formation, un glaucome peut apparaître lors des premiers jours de vie ou un peu plus tard (glaucome chez le nouveau-né, glaucome infantile et glaucome juvénile).

Le diagnostic est très difficile en l'absence de parole (interrogatoire) et des difficultés à examiner l'œil d'un enfant.

En pratique, pour effectuer un examen correct, il faut que le collègue ophtalmologue examine l'enfant sous narcose (anesthésie générale). Néanmoins, il y a quelques signes qui nous orientent vers le glaucome chez l'enfant :

- Aspect trouble (de la chambre antérieure)
- Crainte de la lumière
- Frottement des yeux
- Yeux larmoyants

Devant ces signes, il faut penser à un glaucome. Dans le traitement du glaucome congénital, seule la chirurgie conventionnelle a donné de bons résultats avec une bonne récupération de l'acuité visuelle.

IX-LES TRAITEMENTS :

Malheureusement, on ne sait toujours pas guérir le glaucome.

Par contre, il y a quand même trois méthodes thérapeutiques (les médicaments (collyres), le laser, la chirurgie) pour stopper et / ou freiner l'évolution de cette maladie.

Le but, commun, de ces trois méthodes thérapeutiques est d'abaisser la pression intraoculaire < 20 mmHg.

Logiquement, le médecin spécialiste (ophtalmologue) commence avec des collyres (traitement médicamenteux) et envisage une intervention au laser sinon chirurgicale par la suite, selon le cas.

Le traitement médicamenteux, par des collyres, et un traitement **à vie**, qui agit sur deux mécanismes :

- La diminution de la sécrétion d'humeur aqueuse.
- L'augmentation de l'élimination d'humeur aqueuse.

Les deux classes thérapeutiques sont équivalentes en termes d'efficacité.

Classiquement, on prescrit, en première intention, un collyre bêta-bloquant (β).

En seconde intention (ou en présence de contre-indication aux β), on a recours aux collyres hypotonisants.

Il est très fréquent d'associer les principes actifs de plusieurs classes thérapeutiques (on cherche alors un effet synergique.)

Traitement médicamenteux

Quels sont les différents types de collyres contre le glaucome ?

Classiquement, on classe les collyres selon leur mode d'action :

I- Collyres diminuant la sécrétion d'humeur aqueuse :

- Collyre bêta-bloquants (β) : Timoptol® / Bétagan® / Timabak®.
- Collyre inhibiteur de l'anhydrase carbonique : Asopt® / Trusopt®.
- Collyre agonist alpha 2 adrénergique.

DOSSIER K-KLINIK

II- Collyres augmentant l'élimination d'humeur aqueuse :

- Collyre dérivés adrénaliniques,
- Collyres myotiques parasympathiques : Alphagan®
- Collyres analogues des prostaglandines : Lumigan® / Xalatan®

- **Les collyres bêta-bloquants :** (Bétagan® / Timoptol®, Timabak®...) sont très souvent utilisés en 1^{re} intention dans le glaucome en raison de leur efficacité et de leurs faibles risques (effets secondaires). Néanmoins, les collyres bêta-bloquants ont les mêmes contre-indications que les médicaments bêta-bloquants :

Contre-indications :

- Asthme / BPCO
- Insuffisance cardiaque
- Syndrome de Raynaud

Les autres effets secondaires sont :

- Sécheresse de l'œil
- Impuissance chez l'homme
- Masquer les effets d'hypoglycémiques chez un diabétique.

En pratique, ces effets sont minimes et rares avec les collyres bêta-bloquants.

- **Les collyres analogues des prostaglandines :** Lumigan® / Xalatan®

Dans l'œil, les analogues des prostaglandines augmentent l'élimination de l'humeur aqueuse. Comme les collyres bêta-bloquants, les analogues des prostaglandines sont très utilisés même en 1^{re} intention, en raison de leur efficacité et de leurs faibles risques et contre-indications.

Par-contre, les effets indésirables locaux sont très fréquents, mais sans aucun danger :

- Œil rouge.
- Modification de la couleur des yeux.
- Augmentation de la longueur des cils.

Par contre, les contre-indications formelles sont :

- Chez un patient à risque d'herpès oculaire.
- Chez un patient porteur de lentilles de contact.

- **Les collyres inhibiteurs de l'anhydrase carbonique :**

L'anhydrase carbonique est un enzyme présent dans l'œil. Elle agit sur la sécrétion d'humeur aqueuse.

Les collyres qui contiennent les inhibiteurs de l'anhydrase carbonique diminuent de façon importante la sécrétion d'humeur aqueuse.

Les effets secondaires sont :

- Sensation de brûlures localement
- Œil rouge
- Goût amer dans la bouche
- Fatigue (chez le sujet âgé)
- Humeur dépressive

- **Les associations d'anti-glaucomeux :**

Il est de plus en plus fréquent de voir une association de deux principes actifs anti-glaucomeux (bêta-bloquants et analogues des prostaglandines) prescrite, surtout en

cas d'échec d'une seule classe thérapeutique et / ou de traitement de fond au long cours. Les collyres les plus utilisés sont : (par ordre alphabétique)

- Azagra®
- Combigan®
- Cosopt®
- Xalacom®

- **Les autres collyres** (de classes thérapeutiques) sont de moins en moins utilisés.



- **La médication par voie orale :**

Le seul médicament du traitement de glaucome (per os) par voie orale est Diamox®.

Diamox® est un inhibiteur de l'anhydrase carbonique, il est prescrit essentiellement dans :

- En cas de glaucome aigu en attendant la chirurgie ou le laser,
- En cas d'inefficacité partielle des collyres (où la pression intraoculaire reste haute)

Dans tous les cas, l'usage est limité dans le temps à cause de ses effets indésirables (déshydratation, fatigue, déséquilibre du diabète...).

Conseil d'utilisation des collyres anti-glaucomeux :

Des collyres constituent l'essentiel du volet thérapeutique médicamenteux. C'est pourquoi il est indispensable de respecter quelques règles d'usage.

- Se mettre au calme pour l'instillation des gouttes.
- Tirez bien la paupière pour bien déposer les gouttes.
- En cas d'administration de 2 ou plusieurs gouttes, de collyres différents, il faut respecter un temps de 5 à 10 minutes entre chaque instillation.
- Respecter les dates limites des collyres.
- Attention, le port de lentilles de contact est fortement déconseillé, voire contre-indiqué.
- Respecter la fréquence et les horaires.
- Ne jamais interrompre le traitement sans l'accord du médecin.
- C'est un traitement à vie dans la majorité des cas.

Traitements chirurgicaux

Dans le volet thérapeutique chirurgical, il y a deux méthodes distinctes :

Dans les deux cas, l'objectif est d'abaisser la pression intraoculaire (PIO).

Lorsque le traitement médicamenteux seul ne donne pas de satisfaction (PIO toujours élevé) et / ou le patient ne supporte pas son traitement par collyres, on doit choisir une autre méthode pour abaisser la PIO : c'est la chirurgie (classique ou au laser).

Chirurgie au laser :

En ophtalmologie, la chirurgie au laser est devenue un outil irremplaçable.

La chirurgie au laser pour glaucome est appelée une **Tabécloplastie**.

(SLT en anglais : Selective Laser Trabéculoplastie)

Cette intervention dure de 10 à 20 minutes.

DOSSIER K-KLINIK

Elle est indolore, elle est réalisée sous anesthésie locale (collyre anesthésiant) et ne nécessite pas d'hospitalisation (chirurgie ambulatoire) : le patient peut rentrer chez lui accompagné d'une tierce personne.

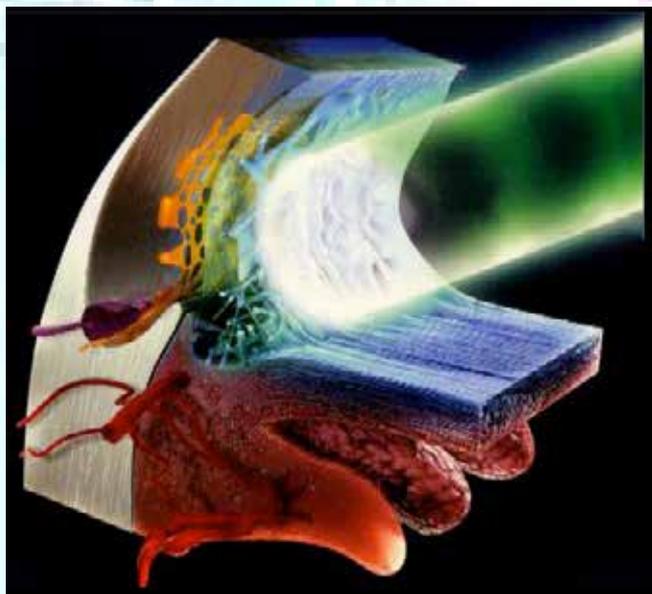
A l'aide du rayon laser, on brûle une cinquantaine de points. Les brûlures, en cicatrisant, se rétractent et tirent sur les parties adjacentes : ce qui laisse passer plus facilement l'écoulement de l'humeur aqueuse. Après les impacts laser, une élévation transitoire de la pression intraoculaire est habituelle ; ce qui demande une surveillance accrue en post-opératoire. Une diminution de la PIO est observée dans 80 % des cas (après un mois).

L'effet escompté s'installe au bout de plusieurs semaines : une baisse significative de la PIO dans 80 % des cas :

Pendant ce temps (quelques semaines), le patient prend ses gouttes sans interruption.

Il arrive très souvent, malgré le traitement au laser, que le patient doive continuer son traitement par les collyres.

D'une façon générale, les résultats obtenus par cette méthode sont limités dans le temps, et il y a nécessité de recommencer et / ou de recourir à la chirurgie classique.



Laser : SLT (Selective Laser Trabeculoplastie)

Chirurgie conventionnelle :

En cas d'échec thérapeutique par collyres et / ou chirurgie au laser, une opération conventionnelle est envisagée.

La méthode la plus fréquente est appelée une **trabéculéctomie**.

Cette méthode demande de rester à l'hôpital sous surveillance la première nuit.

La trabéculéctomie consiste à créer un volet dans la sclérotique : ce qui crée un passage large pour l'humeur aqueuse à circuler, donc diminuée, à terme, la PIO.

La trabéculéctomie est une méthode sûre et efficace, mais il y a, quand même, quelques complications :

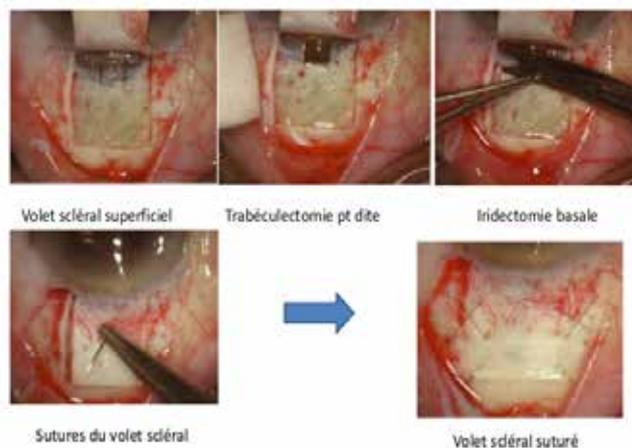
- Infection / inflammation
- Cataracte (1/3 des patients développent une cataracte dans les 5 ans)
- Fermeture du volet

Quelques précautions à prendre après le traitement chirurgical :

Pendant un mois, après la date de l'opération :

- Ne pas porter de charges lourdes
- Ne pas faire d'effort intense (salle de gym...)
- Ne pas pousser pour aller à la selle (lutter contre la constipation)
- Ne pas baisser la tête.

trabéculéctomie



Source WEB



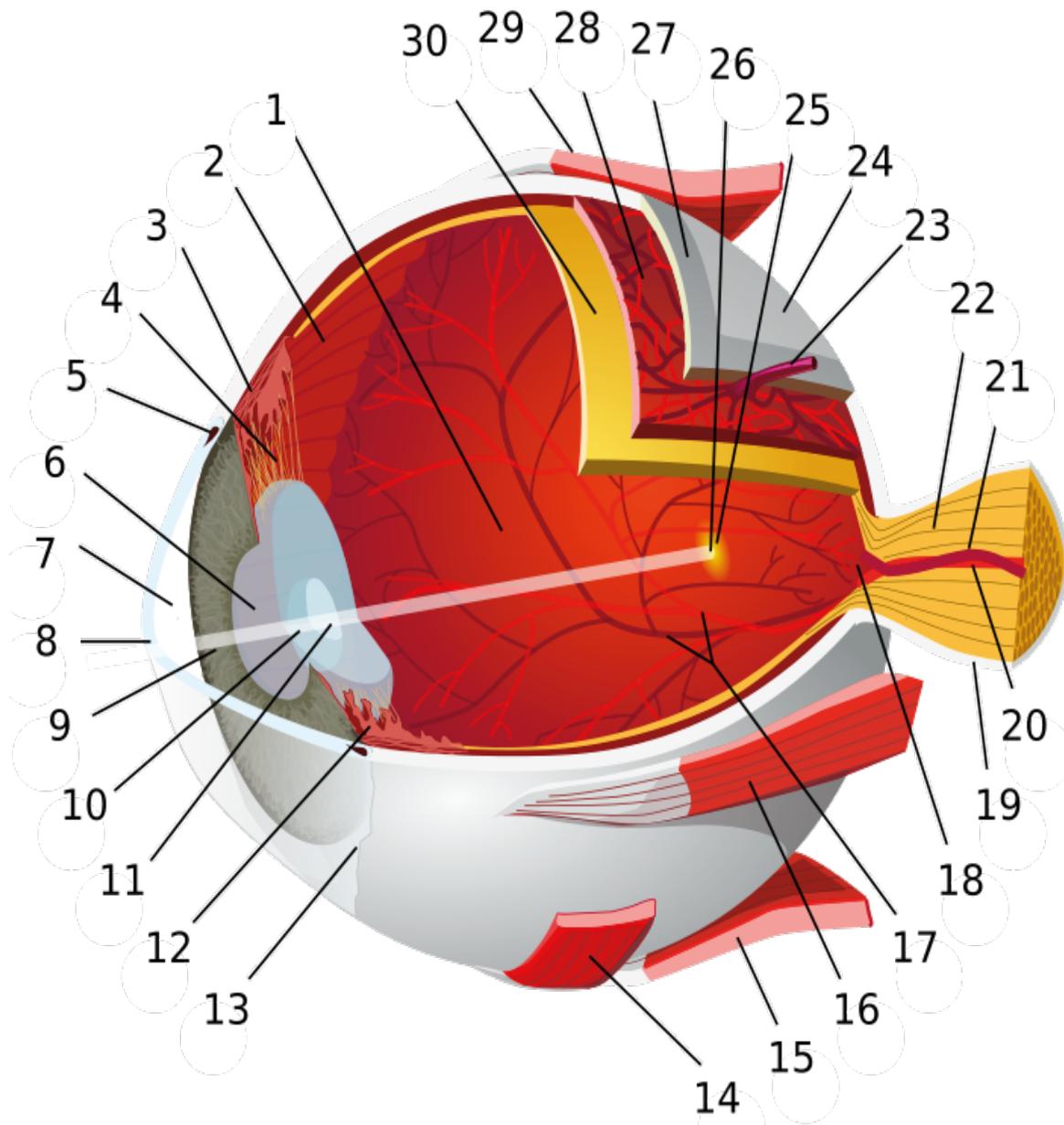
Le chirurgien enlève une partie de trabéculum puis referme et suture.

Autres chirurgies :

- Opération de Vogt
- Chirurgie d'implants de drainage (c'est un tube siliconé qui rétablit la perméabilité) rendant possible le passage de l'humeur aqueuse.

Surveillance

- La surveillance du traitement est à vie.
- En effet, c'est une maladie évolutive, même sous traitement.
- Le rythme des contrôles est déterminé par le médecin ophtalmologue, mais en général, c'est entre 3 à 6 mois.
- En cas de changement de collyre, un contrôle à 6 semaines (1 ½ mois) s'avère indispensable.



Légende :

- | | |
|---|---------------------------------------|
| 1. Chambre postérieure (remplie d'humeur vitrée). | 16. Muscle droit médian. |
| 2. Ora serrata. | 17. Veines et artères rétinales. |
| 3. Muscle ciliaire. | 18. Papille optique ou point aveugle. |
| 4. Ligament suspenseur. | 19. lame criblée. |
| 5. Canal de Schlemm. | 20. Artère rétinale centrale. |
| 6. Pupille. | 21. Veine rétinale centrale. |
| 7. Chambre antérieure (remplie d'humeur aqueuse). | 22. Nerf optique. |
| 8. Cornée. | 23. Veine vortiqueuse. |
| 9. Iris. | 24. Conjonctif. |
| 10. Cristallin cortical. | 25. Macula. |
| 11. Noyau du cristallin. | 26. Fovéa. |
| 12. Corps ciliaire. | 27. Sclère. |
| 13. Conjonctive. | 28. Choroïde. |
| 14. Muscle oblique inférieur. | 29. Muscle droit supérieur. |
| 15. Muscle droit inférieur. | 30. Rétine. |



Xolair® est indiqué chez les patients UCS avec réponse insuffisante aux antihistaminiques H1

Xolair® est remboursé à 100% au GDL en catégorie DC

* UCS également appelée urticaire chronique idiopathique

Dénomination : Xolair 75 mg solution injectable en seringue préremplie. Xolair 150 mg solution injectable en seringue préremplie. **Composition :** Chaque seringue préremplie contient 75 mg, respectivement 150 mg d'omalizumab. L'omalizumab est un anticorps monoclonal humanisé produit par la technique de l'ADN recombinant sur une lignée cellulaire ovarienne de hamster chinois (mammifères). **Forme pharmaceutique :** Solution injectable en seringue préremplie. Solution claire à légèrement opalescente, incolore à jaune brunâtre pâle. **Indications thérapeutiques :** Asthme allergique (75 mg et 150 mg solution injectable). Xolair est indiqué chez les adultes, adolescents et enfants (âgés de 6 ans à moins de 12 ans). Le traitement par Xolair ne doit être envisagé que chez les patients présentant un asthme dont la dépendance aux IgE (immunoglobulines E) a été établie sur des critères probants. **Adultes et adolescents (à partir de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent une réduction de la fonction pulmonaire (VEIMS < 80% de la valeur théorique), des symptômes diurnes ou des réveils nocturnes fréquents, et des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Enfants (de 6 ans à moins de 12 ans)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, pour améliorer le contrôle de l'asthme chez les patients atteints d'asthme allergique persistant sévère, ayant un test cutané positif ou une réactivité *in vitro* à un pneumallergène perannuel, et qui, malgré un traitement quotidien par un corticoïde inhalé à forte dose et un bêta2-agoniste inhalé à longue durée d'action, présentent des symptômes diurnes ou des exacerbations sévères, multiples et documentées de l'asthme. **Urticaire chronique spontanée (150 mg solution injectable)** Xolair est indiqué, en traitement additionnel, dans le traitement de l'urticaire chronique spontanée chez les adultes et adolescents (à partir de 12 ans) présentant une réponse insuffisante aux traitements antihistaminiques anti-H1. **Posologie et mode d'administration.** Le traitement par Xolair doit être instauré par un médecin expérimenté dans le diagnostic et le traitement de l'urticaire chronique spontanée. **Asthme allergique** **Posologie.** La dose et la fréquence d'administration adaptées de Xolair sont déterminées en fonction du taux initial d'IgE (UI/ml), mesuré avant le début du traitement, et du poids corporel (kg). Le taux d'IgE du patient devra être déterminé avant la mise en route du traitement par l'une des méthodes disponibles de dosage des IgE sériques totales afin de définir la dose à administrer. En fonction de ces mesures, une dose de 75-600 mg de Xolair en 1 à 4 injections pourra être nécessaire lors de chaque administration. Les patients qui présentent un taux d'IgE inférieur à 76 UI/ml sont moins susceptibles de tirer bénéfice du traitement. Les médecins prescripteurs devront s'assurer que les patients adultes et adolescents chez qui le taux d'IgE est inférieur à 76 UI/ml ainsi que les enfants (de 6 ans à moins de 12 ans) chez qui le taux d'IgE est inférieur à 200 UI/ml ont une réactivité significative *in vitro* (RAST) à un allergène perannuel avant de débuter le traitement. Voir le tableau 1 (dans la notice complète) pour la table de conversion et les tableaux 2 et 3 (dans la notice complète) pour les tables de détermination de la dose chez les adultes, les adolescents et les enfants (à partir de 6 ans). Les patients dont le taux initial d'IgE ou le poids corporel (kg) sont en dehors des valeurs limites figurant dans la table de détermination de la dose ne doivent pas être traités par Xolair. La dose maximale recommandée est de 600 mg d'omalizumab toutes les deux semaines. **Durée du traitement, surveillance et adaptations posologiques** Xolair est destiné à un traitement au long cours. Les études cliniques ont démontré qu'un délai d'au moins 12 à 16 semaines peut être nécessaire pour bénéficier de l'efficacité du traitement par Xolair. Après 16 semaines de traitement, l'efficacité du traitement devra être réévaluée par le médecin avant de poursuivre les injections. La décision de poursuivre Xolair après ces 16 semaines, ou par la suite, se basera sur l'observation d'une amélioration significative du contrôle de l'asthme. L'arrêt du traitement par Xolair entraîne généralement un retour à des taux élevés d'IgE circulantes et des symptômes associés. Les taux d'IgE totales peuvent être élevés au cours du traitement et peuvent le rester jusqu'à un après l'arrêt du traitement. Par conséquent, un nouveau dosage du taux d'IgE au cours du traitement par Xolair ne peut pas être utilisé pour déterminer les doses à administrer. Après une interruption de traitement de moins d'un an, la dose à administrer sera déterminée sur la base du taux d'IgE sériques mesurés lors de la détermination de la dose initiale. Si le traitement par Xolair a été interrompu pendant un an ou plus, un nouveau dosage du taux d'IgE sériques totales pourra être réalisé pour déterminer la dose à administrer. En cas de variation importante du poids corporel, les doses devront être réajustées (voir tableaux 2 et 3). **Urticaire chronique spontanée. Posologie.** La dose recommandée est de 300 mg en injection sous-cutanée toutes les quatre semaines. Il est conseillé aux prescripteurs de régulièrement réévaluer la nécessité de poursuivre le traitement. L'expérience clinique dans le traitement à long terme au-delà de 6 mois dans cette indication est limitée. **Populations particulières. Sujet âgé (65 ans et plus)** Les données disponibles sur l'utilisation de Xolair chez le patient âgé de plus de 65 ans sont limitées, mais aucun élément ne suggère que les patients âgés aient besoin d'une dose différente de celle utilisée chez les patients adultes plus jeunes. **Insuffisance rénale ou hépatique.** La pharmacocinétique de Xolair n'a pas été étudiée en cas d'insuffisance rénale ou hépatique. La clairance de l'omalizumab aux doses utilisées en thérapeutique clinique faisant intervenir essentiellement le système réticulo-endothélial (SER), il est improbable qu'elle soit altérée par une insuffisance rénale ou hépatique. Même si aucune adaptation particulière de la posologie n'est préconisée pour ces patients, Xolair doit être administré avec prudence. **Population pédiatrique.** Dans l'asthme allergique, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 6 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Dans l'urticaire chronique spontanée, la sécurité et l'efficacité de Xolair chez les enfants de moins de 12 ans n'ont pas été établies. **Mode d'administration.** Réservé uniquement à l'administration par voie sous-cutanée. Xolair ne doit pas être administré par voie intraveineuse ou intramusculaire. Les doses supérieures à 150 mg doivent être réparties sur au moins deux sites d'injection. Chez les patients sans antécédents connus d'anaphylaxie, l'injection de Xolair peut, à partir de la 4^{ème} dose et si un médecin juge cela possible, être réalisée par le patient lui-même (auto-administration) ou par un aidant. Le patient ou l'aidant doit avoir été formé à la bonne technique d'injection et à la reconnaissance des premiers signes et symptômes de réactions allergiques graves. Les patients ou les aidants doivent être informés qu'ils doivent injecter la quantité complète de Xolair conformément aux instructions fournies dans la notice. **Contre-indications :** Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. **Effets indésirables :** Asthme allergique. **Résumé du profil de sécurité.** Lors des essais cliniques chez les adultes et les adolescents âgés d'au moins 12 ans, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des maux de tête et des réactions au point d'injection, notamment une douleur, un gonflement, un érythème et un prurit au point d'injection. Dans les études cliniques menées chez des patients âgés de 6 ans à moins de 12 ans, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des céphalées, une fièvre et des douleurs abdominales hautes. La plupart de ces réactions ont été d'intensité légère ou modérée. Les effets indésirables signalés lors des essais cliniques pour la population globale traitée par Xolair et analysée pour la tolérance sont repris ci-après, par système ou organe et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables doivent être présentés suivant un ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent (≥1/100, <1/10), peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) et rare (<1/1 000). Les effets indésirables rapportés après commercialisation sont mentionnés sous la rubrique fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Affections hématoLOGIQUES et du système lymphatique :** Fréquence indéterminée : Thrombopénie idiopathique, y compris cas sévères. **Affections du système nerveux :** Fréquent : Maux de tête ; Peu fréquent : syncope, paresthésies, somnolence, étourdissements. **Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :** Peu fréquent : bronchospasme allergique, toux, ; Rare : Œdème du larynx ; Fréquence indéterminée : vasculite granulomateuse d'hypersensibilité (exemple syndrome de Churg-Strauss). **Affections gastro-intestinales :** Fréquent : douleurs abdominales hautes ; Peu fréquent : signes et symptômes dyspeptiques, diarrhées, nausées. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané :** Peu fréquent : photosensibilité, urticaire, éruption cutanée, prurit, ; Rare : Angioedèmes ; Fréquence indéterminée : Alopecie. **Affections musculo-squelettiques et systémiques :** Rare : Lupus érythémateux disséminé (LED). Fréquence indéterminée : Arthralgie, myalgie, gonflement des articulations. **Infections et infestations :** Peu fréquent : Pharyngite ; Rare : Infestation parasitaire. **Affections vasculaires :** Peu fréquent : Mydriase orthostatique, bouffées vasomotrices. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration :** Très fréquent : Fièvre ; Fréquent : Réactions au point d'injection telles que gonflement, érythème, douleur, prurit, ; Peu fréquent : Syndrome pseudo-grippal, gonflement au niveau des bras, prise de poids, fatigue. **Urticaire chronique spontanée.** La sécurité d'emploi et le profil de tolérance de l'omalizumab ont été étudiés aux doses de 75 mg, 150 mg et 300 mg administrées toutes les quatre semaines chez 975 patients présentant une urticaire chronique spontanée, dont 242 recevaient un placebo. Au total, 733 patients ont été traités par l'omalizumab jusqu'à 12 semaines et 490 patients jusqu'à 24 semaines. Parmi eux, 412 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 333 patients ont été traités jusqu'à 24 semaines à la dose de 300 mg. Un tableau (ci-dessous) présente de façon distincte les effets indésirables dans l'urticaire chronique spontanée, en raison des différences de posologie et de populations traitées (facteurs de risques, comorbidités, traitements concomitants et âges, significativement différents [exemple : les essais cliniques dans l'urticaire ont inclus des enfants âgés de 6 à 12 ans]). Le tableau 4 ci-dessous décrit les effets indésirables (survenus chez ≥1% des patients quel que soit le groupe de traitement et ≥2% pour ceux plus fréquemment observés dans les groupes omalizumab qu'avec le placebo (après avis médical)) signalés à la dose de 300 mg dans les trois études de phase III regroupées. Les effets indésirables présentés sont divisés en deux groupes : ceux identifiés pendant la période de traitement de 12 semaines et ceux identifiés pendant la période de traitement de 24 semaines. Les effets indésirables sont décrits par classe de systèmes d'organes MedDRA. Dans chaque classe de systèmes d'organes, les effets indésirables sont classés par fréquence en commençant par les plus fréquents. La fréquence de chaque effet indésirable est établie selon la définition conventionnelle suivante : très fréquent (≥1/10) ; fréquent (≥1/100, <1/10) ; peu fréquent (≥1/1 000, <1/100) ; rare (≥1/10 000, <1/1 000) ; très rare (<1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). **Tableau : Effets indésirables issus de la base de données regroupées de tolérance dans l'urticaire chronique spontanée (du jour 1 à la semaine 24) à la dose de 300 mg d'omalizumab** "Bien que l'on n'observe pas une différence de 2% par rapport au placebo, les réactions au site d'injection sont mentionnées dans la mesure où tous les cas ont été considérés comme étant liés au traitement de l'étude. **Description de la tolérance ayant un intérêt particulier se rapportant aux indications asthme allergique et urticaire chronique spontanée :** Aucune donnée significative nécessitant une modification des rubriques ci-dessous n'a été rapportée lors des essais cliniques dans l'urticaire chronique spontanée. **Affections du système immunitaire :** Rare : Réaction anaphylactique, autres réactions allergiques graves, apparition d'anticorps anti-omalizumab. Fréquence indéterminée : Maladie sévère, pouvant comprendre fièvre et lymphadénopathie. " ; Très fréquent chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans ; ** : Chez les enfants de 6 ans à moins de 12 ans. **Anaphylaxie.** Les réactions anaphylactiques rapportées lors des essais cliniques ont été rares. Toutefois, une recherche dans la base de données de Pharmacovigilance a permis d'identifier un total de 898 cas d'anaphylaxie rapportés depuis la commercialisation. L'exposition dans la population étant estimée à 566 923 patients-année, le taux de notification est d'environ 0,20 %. **Evénements thromboemboliques artériels :** Dans les études cliniques contrôlées et au cours d'analyses intermédiaires d'une étude observationnelle, un déséquilibre numérique des événements thromboemboliques artériels a été observé. La définition du critère composite « événements thromboemboliques artériels » : accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire, infarctus du myocarde, angor instable et décès d'origine cardiovasculaire (y compris les décès de cause inconnue). Dans l'analyse finale de l'étude observationnelle, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 7,52 (115/15 286 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 5,12 (519/963 patients-année) pour les patients du groupe contrôle. Dans une analyse multivariée contrôlant les facteurs de risque cardiovasculaires associés, le rapport de risque était de 1,32 (intervalle de confiance à 95%, 0,91-1,91). Dans une nouvelle analyse d'études cliniques regroupées, incluant toutes les études randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, d'une durée de 8 semaines ou plus, l'incidence des événements thromboemboliques artériels pour 1 000 patients-année a été de 2,69 (5/1 856 patients-année) pour les patients traités par Xolair et de 2,38 (4/1 680 patients-année) pour les patients du groupe placebo (risque relatif 1,13, intervalle de confiance à 95%, 0,24-5,71). **Plaquettes :** Lors des essais cliniques, peu de patients ont présenté un nombre de plaquettes inférieur à la limite inférieure de la normale du laboratoire. Aucune de ces variations n'a été associée à des épisodes hémorragiques ou à une diminution du taux d'hématoglobine. Il n'a pas été observé de diminution persistante des plaquettes chez l'homme (patients de plus de 6 ans) comme il avait été observé chez les primates non humains même si des cas isolés de thrombopénie idiopathique, y compris des cas sévères, ont été rapportés après commercialisation. **Infestations parasitaires :** Chez des patients exposés de façon chronique au risque d'infestation par les helminthes, un essai contrôlé contre placebo a montré une légère augmentation, non statistiquement significative, du taux d'infestation parasitaire dans le groupe traité par l'omalizumab. L'évolution, la sévérité et la réponse au traitement des infestations n'ont pas été modifiées. **Lupus érythémateux disséminé :** Des cas de lupus érythémateux disséminé (LED) ont été rapportés au cours des essais cliniques et depuis la commercialisation de Xolair, chez des patients présentant un asthme modéré à sévère ou une urticaire chronique spontanée. Le mécanisme impliqué dans la survenue de LED n'est pas totalement établi. **Déclaration des effets indésirables suspects.** La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté. **Titulaire et numéro de l'autorisation de mise sur le marché :** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Memion Road, Dublin 4, Irlande. EU/105/319/005+008. **Délivrance :** sur prescription médicale. **Date de la dernière mise à jour du texte :** 09/01/2019

12 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1, 2 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=242	300 mg N=412	
Infections et infestations			
Sinusite	5 (2,1%)	20 (4,9%)	Fréquent
Affections du système nerveux			
Maux de tête	7 (2,9%)	25 (6,1%)	Fréquent
Affections musculo-squelettiques et systémiques			
Arthralgie	1 (0,4%)	12 (2,9%)	Fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration			
Réaction au site d'injection*	2 (0,8%)	11 (2,7%)	Fréquent
24 semaines	Etudes avec l'omalizumab 1 et 3 Regroupées		Catégorie de fréquence
	Placebo N=163	300 mg N=333	
Infections et infestations			
Infection des voies respiratoires supérieures	5 (3,1%)	19 (5,7%)	Fréquent



Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr Sylvie COITO
Médecin spécialiste en biologie
Laboratoires Ketterhill

K-KLINIK-4

Une hyperferritinémie peut en cacher une autre

Anamnèse

Un homme de 54 ans vient consulter pour asthénie.

Examen clinique

Le bilan biologique montre :

NFS

Leucocytes :	6560 G / l
Erythrocytes :	5.11 T / l
Hémoglobine :	16.5 g / dl
Hématocrite :	47.2 %
MCV :	102 fl
Plaquettes :	119 G / l

Formule Normale

Ferritine :	1362 ng / ml
Glycémie :	224 mg / dl
HbA1c :	8.1 %
Cholestérol total :	176 mg / dl
Cholestérol HDL :	46 mg / dl
Rapport HDL / cholestérol :	26 %
Cholestérol non HDL :	130 mg / dl
LDL :	91 mg / dl
Triglycérides :	196 mg / dl
GOT :	57 UI / l
GPT :	64 UI / l
GGT :	330 UI / l
CRP :	2 mg / l
PSA :	0.5 ng / ml

- 1- Devant ces résultats, le médecin ajoute une demande de recherche d'hémochromatose. Est-ce justifié en tenant compte seulement de ce bilan ?
- 2- Quelles sont les 4 étiologies à envisager en 1^{er} lieu devant une hyperferritinémie ?
- 3- En cas de bilan négatif pour ces 5 causes, quelles autres étiologies plus rares sont à évoquer ?

1- Devant ces résultats, le médecin ajoute une demande de recherche d'hémochromatose. Est-ce justifié en tenant compte seulement de ce bilan ?

La découverte d'une hyperferritinémie est le plus souvent fortuite. Elle est retrouvée dans plus de 10 % de la population. La ferritine est la protéine de stockage du fer. Majoritairement intracellulaire et plus particulièrement présente au niveau de l'hépatocyte et du macrophage, son taux sérique est un reflet indirect du stock en fer, mais pas uniquement. La mesure du taux plasmatique de la ferritine est fréquente en pratique clinique, tant pour rechercher une carence qu'une surcharge en fer.

Avant de s'orienter vers une recherche d'hémochromatose, il est nécessaire de doser le coefficient de saturation de la transferrine.

Le coefficient de saturation correspond au rapport de la concentration de fer plasmatique sur celle de la transferrine, sa protéine de transport. Le taux normal est < 45 %.

Il doit être réalisé à jeun, car varie en fonction du cycle nyctéméral du fer plasmatique.

Il est conseillé de contrôler le résultat en cas d'anormalité.

En l'absence de contexte clinique évocateur, c'est l'élévation du taux de saturation de la transferrine qui est l'élément d'orientation déterminant.

Le taux de saturation est toujours nettement élevé, souvent > 80 %.

L'hémochromatose de type 1 est la plus fréquente (> 95 %). La mutation C282Y, la plus fréquente doit être présente à l'état homozygote pour affirmer l'hémochromatose (0.3 % de la population).

Il est nécessaire de s'être assuré que le coefficient de saturation est bien élevé avant de demander une recherche d'hémochromatose.

2- Quelles sont les 4 étiologies à envisager en 1^{er} lieu devant une hyperferritinémie ?

Les 4 causes les plus fréquentes sont l'alcoolisme, les syndromes inflammatoires, les cytolyses hépatiques ou musculaires et les syndromes métaboliques, bien avant les hémochromatoses.

– Alcoolisme :

La ferritine est augmentée chez 40 à 70 % des alcooliques chroniques sans que le taux soit proportionnel à la quantité consommée. Dans 50 % des cas, il y a aussi une hypersidérémie. La synthèse de ferritine est induite par l'alcool.

En général, le taux est inférieur à 1000 ng / ml mais dans 15 %, le taux peut être supérieur. L'arrêt, de toute boisson, entraîne une diminution de 50 % en 15 jours, et le retour à la normale peut nécessiter plus de 6 semaines.

– Syndrome inflammatoire :

La ferritine s'élève 1 à 2 jours après le début de la réaction inflammatoire et atteint son maximum en 8 jours. Sa production augmente par activation macrophagique. En général, elle est comprise entre 500 et 700 ng / ml, mais en cas de choc septique, elle peut facilement dépasser les 1000 ng / ml. Le coefficient de saturation est bas.

– Cytolyse : hépatique, musculaire :

Les hépatites aiguës ou chroniques peuvent s'accompagner d'une augmentation de la ferritine, qui peut parfois être très élevée. Le coefficient de saturation est augmenté.

– Syndrome métabolique :

L'hyperferritinémie s'accompagne d'hypertension artérielle, d'une dyslipidémie, d'une intolérance glucidique et d'une obésité androïde. L'augmentation peut être modérée comme importante.

3- En cas de bilan négatif pour ces 5 causes, quelles autres étiologies plus rares sont à évoquer ?

– Situations rares ou exceptionnelles d'hyperferritinémie avec surcharge en fer :

• < 30 ans :

- o Hémochromatose juvénile (hémochromatose de type 2).

• > 30 ans :

- o Mutation du récepteur de la transferrine de type 2 (hémochromatose de type 3).
- o Mutation en ferroportine 2 (hémochromatose de type 4).

– Surcharges génétiques en fer avec normalité ou quasi-normalité de la saturation en transferrine :

- Mutation en ferroportine.
- Acéruropasminémie héréditaire.

– Situations sans surcharge viscérales en fer :

- Maladie de Gaucher.
- Syndrome hyperferritinémie-cataracte.
- Syndrome d'activation macrophagique virale.
- Maladie de Still.

Cas clinique présenté par :
K-KLINIK Magazine



K-KLINIK-5

Cas clinique expertisé par :
Dr MANAVI H.-R.
Médecin spécialiste en
gériatrie

Chute dans la salle de bains

Anamnèse

Mme S. Sophie, âgée de 93 ans, née le 11 mars 1926, vivant depuis peu au CIPA, parfaitement autonome jusqu'à ce jour, a fait une chute dans sa salle de bains hier soir quand elle est allée seule aux toilettes. Depuis la chute, elle se plaint de douleur thoracique gauche et surtout elle a beaucoup de difficultés à respirer.

L'IDE de l'étage vous a contacté pour une visite urgente.

A votre arrivée :

– TA :	95 / 45 mmHg	– Pulsation :	120 / mn
– Saturation :	89 % sous air ambiant	– Température :	37,2°C

La patiente a toujours mal à gauche et elle respire difficilement. L'auscultation à gauche permet d'entendre les murmures vésiculaires à droite, mais pas à gauche (pas sur toute la hauteur).

Elle a très mal à la palpation du côté gauche.

Son traitement actuel est :

– Concor 2,5 :	½-0-½	– Cipramil 20 :	1-0-0
– Asaflow 160 :	0-1-0	– Antalgique si besoin	

Vous décidez de l'adresser à un de vos collègues aux urgences pour faire un bilan (au moins une radiographie)

- 1- A ce stade, quels sont les diagnostics les plus probables ?
- 2- Votre collègue des urgences, que va-t-il demander comme bilan radiologique, biologique ? Détaillez.

Voici la radiographie pulmonaire faite aux urgences :



Radiographie après la ponction pleurale :



- 3- Comment expliquez-vous la dyspnée ? Argumentez.
- 4- Quelle est votre conduite à tenir.
- 5- Quel examen (invasif) réalisez-vous ? Et pourquoi ?

De retour du laboratoire, la ponction est jaune clair, le taux de protéine est faible < 20 g / l et il n'y a pas de germes

- 6- Quelle est votre prise en charge à distance ?

1- A ce stade, quels sont les diagnostics les plus probables ?

Les diagnostics les plus probables sont :

- Fractures de plusieurs côtes avec un épanchement pleural à gauche (Rx pulmonaire et gril costal gauche)

Les arguments en faveur sont :

- Reproduction de la douleur à la palpation (douleur pariétale).
- Abolition et / ou diminution des MV (murmures vésiculaires) à gauche (à la base gauche jusqu'à mi-hauteur).
- IDM (Infarctus Du Myocarde) : ECG - Enzymes cardiaques...
- Embolie pulmonaire : DD / angioscanner.
- Pneumothorax post-traumatique : Rx pulmonaire / TDM thoracique.

- Pour visualiser :
 - Etat du parenchyme pulmonaire
 - Épanchement pleural uni ou bilatéral
 - Évaluer l'importance de l'épanchement (quantitativement)
 - Fractures de côtes
 - Présence de sang (blanc) (hémothorax)

2- Votre collègue des urgences, que va-t-il demander comme bilan radiologique, biologique ? Détaillez.

Le bilan :

Radiographie :

- Radiographie pulmonaire de face et gril costal (gauche) :
 - A la recherche d'une ou plusieurs fractures de côtes.
 - A la recherche d'un épanchement associé.
 - Eliminer un foyer pulmonaire.
- ASP / coupoles :
 - Distribution et répartition des gaz et des matières.
 - Eliminer un calcul radio opaque.
 - Eliminer la présence des gaz dans le péritoine (pneumo-péritoine).
- Echographie cardiaque :
 - Eliminer un épanchement péricardique (péricardite).
 - Vérifier l'aspect général du cœur (coupe des 4 cavités).
 - Vérifier le bon fonctionnement du ventricule gauche (fraction d'éjections).
 - Vérifier la contractilité cardiaque.
- Echographie abdominale :
 - A la recherche d'un épanchement péritonéal.
 - Vérifier tous les organes et écarter une hémorragie intra-abdominale.
- TDM thoraco-abdominale (tomodensitométrie) :
 - Meilleur examen (sans produit de contraste).

- Pour éliminer :
 - Pneumothorax.
 - Foyer pulmonaire.
 - Péricardite.
 - Calcul rénal.
 - Calcul vésiculaire.

- TDM cérébrale

- Pour éliminer un AVC ischémique et / ou hémorragique (la cause de la chute ?)
- Et vérifier l'absence d'un hématome sous dural (attention, elle est sous Asaflo® : anti-agrégant plaquettaire).

ECG :

- A la recherche des troubles du rythme : Holter rythmique

TA :

- Hypotension orthostatique.
- MAPA (Holter tensionnel).

Biologie :

- Enzymes cardiaque : CPK mb / Troponine / Pro BNP.
- GDS : à la recherche d'hypoxie, hypercapnie
- Ionogramme : K⁺, Ca²⁺, Na⁺.
- Fonction rénale : DFG.
- Enzymes hépatiques et pancréatiques : ASAT, ALAT, Gamma GT, lipasémie.
- Dysthyroïdie : TSH, T4.
- Glycémie à jeun et capillaire : devant chaque chute et surveillance.
- Hémoglobine (Hb) : saignement abondant.
- D-Dimères.

3- Comment expliquez-vous la dyspnée ? Argumentez.

La dyspnée : difficulté respiratoire au repos

La dyspnée de repos s'explique par :

- Essentiellement, l'épanchement pleural à mi-hauteur.
- Partiellement par la douleur des côtes à chaque inspiration.

4- Quelle est votre conduite à tenir ?

Cette patiente doit être hospitalisée et surveillée pendant 48-72 heures au moins.

Les raisons sont :

- Hémodynamiques précaires :
 - TA : 95 / 45 mmHg
 - Pouls : 120 / mn
 - Sat : 89 %

- Présence de dyspnée au repos.
- Epanchement abondant à gauche (à surveiller par les radiographies).
- GDS : présence d'hypoxie et hypercapnie.
- Surveillance : clinique-biologique-radiologique-Hb.

**5- Quel examen (invasif) réalisez-vous ?
Et pourquoi ?**

L'examen clinique invasif dans ce cas est la **ponction pleurale** sous échographie.

C'est le seul examen qui permette de visualiser un saignement (présence de sang) dans cet épanchement ; on parle alors d'un hémothorax.

Quand on fait une ponction exploratrice, on adresse un tube :

- A la biochimie (taux de protéines-Hb).
- A la bactériologie (recherche de germes).
- A l'anatomo-pathologie (recherche de cellules cancéreuses (LNS (Laboratoire National de Santé))).

6- Quelle est votre prise en charge à distance ?

La prise en charge immédiate est l'hospitalisation avec une ponction pleurale sous échographie (exploratrice et évacuatrice) avec compensation volume par volume par un sérum isotonique en IV, sous surveillance scope, (hémodynamique, ECG, sat).

L'autre façon (en cas d'échec ou de récurrence de l'épanchement) est d'utiliser des diurétiques (per os) sinon à la SEIV à faible dose sous surveillance scopique.

La surveillance à distance se fait :

- Cliniquement :
 - Auscultation pulmonaire.
 - Saturation.
 - Evaluation de la douleur.
 - Dyspnée.
 - Périmètre de marche.
- Radiologiquement :
 - Présence d'un épanchement ; si oui, le niveau.
 - Cal osseux (côtes cassées).
- Biologie :
 - NFS / Hb.
 - Enzymes cardiaques.
 - Ionogramme (Na⁺, K⁺).

Radiographie pulmonaire faite aux urgences



Radiographie après la ponction pleurale



38

Eliquis[®] apixaban

Il existe un plan de minimisation des risques (RMP) pour ce produit. Veuillez le consulter/télécharger sur le site de l'AFMPS :
https://www.afmps.be/fr/humain/medicaments/medicaments/bon_usage/programme_de_gestion_de_risques/rma



Bristol-Myers Squibb





K-KLINIK-6

Cas clinique présenté et expertisé par :

Dr SCARPELLINI Maurizio
Médecin spécialiste en
médecine physique et réadaptation

Chute et impotence le lendemain

Anamnèse

Mme F, âgée de 90 ans, a fait une mauvaise chute sur la voie publique, en présence de sa petite-fille. Les pompiers l'ont emmenée aux urgences.

- 1- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir) devant une chute ?
- 2- Quel est le bilan (de chute) ?

La petite-fille, témoin de la chute, a clairement vu que sa grand-mère a trébuché sur le bord du trottoir. Donc il s'agit d'une chute purement « mécanique ».

- 3- Dans ce cas de figure, que demandez-vous comme examen (clinique, radiologique) ?
- 4- Interprétez la radiographie.
- 5- Quel est votre traitement ?

La patiente rentre chez elle, en ambulance avec un traitement. Le lendemain matin, elle a énormément mal et n'arrive pas à sortir du lit.

Devant ce tableau clinique, la patiente est adressée de nouveaux aux urgences.

Arrivée aux urgences, elle ne peut pas être mobilisée à cause de la douleur, elle ne peut ni rester debout, ni marcher.

- 6- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir)?
- 7- Décrivez la radiographie.
- 8- Comment expliquez-vous ce « phénomène »?
- 9- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir) ? Quelle est la surveillance ?

Voici la 1^{re} radiographie du bassin de face *



Voici la 2^{eme} radiographie du bassin de face *



* Voir les images agrandies p. 39.

1- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir) devant une chute ?

La première chose à faire est d'évaluer globalement le patient, c'est-à-dire de faire un tri pour classer par ordre de priorité les blessures les plus graves. Il faut tenir compte de l'état de conscience, avec l'échelle de Glasgow, et ne pas se focaliser uniquement sur les blessures visibles. Il ne faut pas oublier qu'après une chute, peut se cacher une lésion cérébrale traumatique.

2- Quel est le bilan (de chute) ?

Une fois qu'un examen clinique complet a été fait, comportant une exploration par appareils et de systèmes, il convient de demander les différents tests complémentaires pour établir le diagnostic. Normalement, après une chute avec douleur de forte intensité dans un membre et impotence fonctionnelle, une radiographie doit être demandée en raison du risque élevé de fracture. Parfois, c'est évident quand on voit la déformation d'un membre, mais parfois ça ne l'est pas tellement, et c'est pourquoi l'imagerie est essentielle. Parfois, même une simple radiographie ne suffit pas et vous devez recourir au scanner. Et comme je l'ai déjà dit, nous ne devons pas oublier, que s'il y a des altérations de la conscience, un scanner du cerveau est également nécessaire.

3- Dans ce cas de figure, que demandez-vous comme examen (clinique, radiologique) ?

Bien que le témoignage des membres de la famille puisse nous aider à prendre des décisions, nous devons toujours examiner la situation clinique du patient, car, même si tout porte à croire qu'il s'agissait d'une chute mécanique, cela ne signifie pas que nous ne devrions pas être attentifs à l'état de conscience à tout moment. Ensuite, nous devons explorer la mobilité des articulations pour déterminer s'il existe une impotence fonctionnelle et / ou de la douleur. Cela nous permet de savoir sur quelle articulation nous allons demander la radiographie.

4- Interprétez la radiographie

Il y a une arthroplastie de la hanche gauche bien implantée et une coxarthrose modérée de la hanche droite. Aucune lésion osseuse aiguë n'est observée.

5- Quel est votre traitement ?

Après avoir évalué cette radiographie et écarté les lésions osseuses aiguës, il est couramment diagnostiqué une contusion, et la sortie du service des urgences sous traitement antalgique est justifiée.

6- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir) ?

Après le retour aux urgences, un nouvel examen clinique doit être effectué, et une radiographie doit être demandée à nouveau.

7- Décrivez la radiographie ?

On voit nettement, cette fois-ci, les traits de fractures ilio et ischio-pubienne (droite) avec un déplacement secondaire (certainement dû à une mobilisation). PTH gauche en bonne position sans complication.

8- Comment expliquez-vous ce « phénomène » ?

Parfois, les fractures de branche ne peuvent pas être vues car il n'y a pas de déplacement des fragments ou cela est minime. Cependant, avec le temps, et l'appui du membre affecté, la fracture se déplace et devient visible sur la radiographie.

9- Quelle est votre CAT (Conduite A Tenir) ? Quelle est la surveillance ?

Une fois la fracture diagnostiquée, le traitement est conservateur, nous devons être très attentifs aux paramètres biologiques du patient, car ce sont des fractures qui ont tendance à saigner beaucoup, ce qui diminue l'hémoglobine et la volémie, qui peuvent décompenser d'autres affections. Par conséquent, la patiente doit être hospitalisée pendant quelques jours pour contrôler la douleur et suivre les paramètres biologiques.

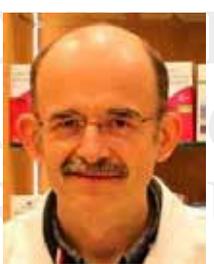
Une fois la phase aiguë terminée, l'appui peut être initié partiellement (avec des aides techniques) et en fonction de la tolérance à la douleur. Il faut rééduquer la marche chez ces patients parce qu'ils ont peur de retomber, et ils ne la feront pas seuls. Ils vont préférer s'allonger plutôt que de marcher, ce qui est une erreur, car ils développeront un déconditionnement physique beaucoup plus difficile à rééduquer par la suite. La clé est donc le contrôle analgésique et la rééducation précoce pour récupérer la marche et l'autonomie du patient dans les plus brefs délais.

Voici la 1^{re} radiographie du bassin de face lors de la 1^{re} consultation*



Voici la 2^{eme} radiographie du bassin de face lors de la seconde consultation*





Comment Publier votre Cas Clinique dans K-KLINIK

Cher(e)s Collègues

K-KLINIK est un magazine fait par les Professionnels de la Santé
pour les Professionnels de la Santé.

Vos Cas Cliniques nous intéressent.
Venez les partager avec nous.

Comment Publier votre Cas Clinique :

Pour cela, il suffit de nous contacter au **621 25 22 10**
et de nous faire parvenir les éléments du dossier (**Cas réel**)

Laissez-vous guider :

Nous vous aidons à toutes les étapes de la réalisation.

Nous pouvons, même, soumettre votre Cas Clinique exposé
à un expert de la discipline, si vous le souhaitez.

Nous sommes là pour vous aider.

Direction K-KLINIK

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 - LIXIANA 15 MG - LIXIANA 30 MG - LIXIANA 60 MG, COMPRIMÉS PELLICULES - COMPOSITION ; Lixiana 15 mg de chaque comprimé pelliculé contient 15 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 30 mg : chaque comprimé pelliculé contient 30 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate). Lixiana 60 mg : chaque comprimé pelliculé contient 60 mg d'edoxaban (sous forme de tosilate) - FORME PHARMACEUTIQUE ; Comprimé pelliculé - INDICATIONS : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteurs* de risque tels que : insuffisance cardiaque congestive, hypertension artérielle, âge \geq 75 ans, diabète, antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Traitement de la thrombose veineuse profonde (TVP) et de l'embolie pulmonaire (EP) et prévention de la récurrence de TVP et d'EP chez les patients adultes. POSOLOGIE : Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une FANV, le traitement par l'edoxaban doit être poursuivi à long terme. Traitement de la TVP et de l'EP et prévention de la récurrence de TVP et d'EP (ETE) : La dose recommandée d'edoxaban est de 60 mg en une seule prise par jour après administration initiale d'un anticoagulant par voie parentérale pendant au moins 5 jours. L'edoxaban et l'anticoagulant parentéral initial ne doivent pas être administrés simultanément. Pour le traitement de la TVP et de l'EP (événements thromboemboliques veineux, ETEV) et la prévention de la récurrence d'ETE, la durée du traitement sera personnalisée après une évaluation rigoureuse du bénéfice du traitement par rapport au risque de saignement. Une durée de traitement courte (au moins 3 mois) sera basée sur la présence de facteurs de risque transitoires (par exemple chirurgie récente, traumatisme, immobilisation) et des durées plus longues doivent être envisagées en présence de facteurs de risque permanents ou d'une TVP ou d'une EP idiopathique. Dans la FANV et les ETEV, la dose recommandée d'edoxaban est de 30 mg en une seule prise par jour chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée ou sévère (clearance de la créatinine [CrCl] de 15 à 50 ml/min) ; poids \leq 60 kg ; traitement concomitant par les inhibiteurs de la glycoprotéine P₂U suivants : ciclosporine, donédazone, érythromycine ou kétoconazole. Synthèse de la posologie dans la FANV et les ETEV (TVP et EP) : Dose recommandée : 60 mg en 1 seule prise par jour. Dose recommandée chez les patients présentant un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : Insuffisance rénale : Modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min) 30 mg en 1 seule prise par jour ; Poids faible (\leq 60 kg) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Inhibiteurs de la P₂U (Ciclosporine, donédazone, érythromycine, kétoconazole) : 30 mg en 1 seule prise par jour. Oubli d'une dose : En cas d'oubli d'une dose de Lixiana, la dose doit être prise immédiatement et le traitement doit être poursuivi le lendemain à la dose prescrite en une prise par jour. Le patient ne doit pas prendre deux doses de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Relais du traitement par Lixiana : Un traitement anticoagulant continu est important chez les patients présentant une FANV ou un ETEV. Dans certaines situations, un changement de traitement anticoagulant peut être justifié. Relais par Lixiana : De Antivitamine K (AVK) à Lixiana : Arrêter l'AVK et commencer le traitement par Lixiana lorsque l'INR (International Normalised Ratio) est \leq 2.5. De Anticoagulants oraux autres que les AVK (dabigatran, rivaroxaban, apixaban) à Lixiana : Arrêter le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban et commencer le traitement par Lixiana au moment prévu de la prochaine dose de l'anticoagulant oral. De Anticoagulants parentéraux à Lixiana : Ces médicaments ne doivent pas être administrés simultanément. Anticoagulants par voie sous-cutanée (HBM, fondaparinux) : arrêter l'anticoagulant sous-cutané et commencer le traitement par Lixiana au moment de la prochaine dose prévue de l'anticoagulant sous-cutané. Héparine non fractionnée (HNF) par voie intraveineuse : arrêter la perfusion et commencer le traitement par Lixiana 4 heures plus tard. Relais du traitement de Lixiana : De Lixiana à Antivitamine K (AVK) : Il existe un risque d'anticoagulation insuffisante lors du relais de Lixiana par un AVK. Une anticoagulation continue adéquate doit être assurée lors du relais par un autre anticoagulant. Option par voie orale : chez les patients recevant une dose de 60 mg, administrer une dose de Lixiana de 30 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Chez les patients recevant actuellement une dose de 30 mg (en raison d'un ou plusieurs des facteurs cliniques suivants : insuffisance rénale modérée à sévère [CrCl de 15 à 50 ml/min], poids faible ou administration concomitante de certains inhibiteurs de la P₂U), administrer une dose de Lixiana de 15 mg une fois par jour avec une dose d'AVK appropriée. Les patients ne doivent pas recevoir une dose de charge d'AVK afin d'obtenir rapidement un INR stable compris entre 2 et 3. Il est recommandé de tenir compte de la dose d'entretien de l'AVK et du fait que le patient recevait ou non antérieurement un AVK ou d'utiliser un algorithme valide de traitement par AVK guidé par l'INR conformément à la pratique locale. Une fois un INR \geq 2.0 atteint, le traitement par Lixiana doit être arrêté. Chez la majorité des patients (85 %), un INR \geq 2.0 doit pouvoir être atteint dans les 14 jours de traitement concomitant par Lixiana et AVK. Après 14 jours, il est recommandé d'arrêter Lixiana et de continuer à ajuster la dose d'AVK pour obtenir un INR compris entre 2 et 3. Pendant les 14 premiers jours de traitement concomitant, il est recommandé de mesurer l'INR au moins 3 fois, immédiatement avant la prise de la dose quotidienne de Lixiana afin de minimiser l'effet de Lixiana sur les mesures de l'INR. Le traitement concomitant par Lixiana et AVK peut augmenter jusqu'à 46 % la valeur de l'INR mesuré après la dose de Lixiana. Option par voie parentérale : arrêter le traitement par Lixiana et administrer un anticoagulant par voie parentérale et l'AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Une fois un INR stable \geq 2.0 atteint, arrêter l'anticoagulant parentéral et poursuivre le traitement par AVK. De Lixiana à Anticoagulants oraux autres que les AVK : Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant non AVK au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. De Lixiana à Anticoagulants parentéraux : Ces agents ne doivent pas être administrés simultanément. Arrêter le traitement par Lixiana et commencer le traitement par l'anticoagulant parentéral au moment de la prochaine dose prévue de Lixiana. Populations particulières : Évaluation de la fonction rénale : La fonction rénale doit être évaluée en calculant la clearance de la créatinine (CrCl) chez tous les patients avant l'instauration du traitement par Lixiana afin d'exclure les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (CrCl $<$ 15 ml/min), d'utiliser la dose appropriée de Lixiana chez les patients ayant une CrCl de 15 à 50 ml/min (30 mg en une seule prise par jour) et chez les patients ayant une CrCl $>$ 50 ml/min (60 mg en une seule prise par jour) et de décider de l'utilisation de Lixiana chez les patients présentant une augmentation de la clearance de la créatinine. La fonction rénale doit être également évaluée lorsqu'une altération de la fonction rénale est suspectée pendant le traitement (par exemple en cas d'hypovolémie, de déshydratation ou d'association avec certains médicaments). La méthode utilisée pour estimer la fonction rénale (CrCl en ml/min) pendant le développement clinique de Lixiana était celle de Cockcroft-Gault. La formule est la suivante : Pour la créatinine en μ mol/l : $(1.23 \times (140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (0.85 \text{ pour les femmes})) / (\text{créatininémie } [\mu\text{mol/l}] \text{ Pour la créatinine en mg/dl : } ((140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids [kg]} (0.85 \text{ pour les femmes})) / (72 \times \text{créatininémie [mg/dl]})$ Cette méthode est recommandée pour l'évaluation de la CrCl des patients avant et pendant le traitement par Lixiana. Insuffisance rénale : Chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (CrCl $>$ 50 - 80 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ou sévère (CrCl de 15 à 50 ml/min), la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. L'utilisation de Lixiana n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (RT) (CrCl $<$ 15 ml/min) ou sous dialyse. Insuffisance hépatique : L'utilisation de Lixiana est contre indiquée chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif.

Lixiana n'est pas recommandé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la dose recommandée de Lixiana est de 60 mg en une seule prise par jour. Lixiana doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique légère à modérée. Les patients présentant des élévations des enzymes hépatiques (ALAT/ASAT $>$ 2 x LSN) ou de la bilirubine totale \geq 1,5 x LSN étaient exclus des études cliniques. Lixiana doit donc être utilisé avec prudence dans cette population. Un bilan hépatique doit être réalisé avant l'instauration du traitement par Lixiana. Poids : Chez les patients pesant \leq 60 kg, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Patients âgés : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Sexe : Aucune réduction de la dose n'est nécessaire. Administration concomitante de Lixiana avec des inhibiteurs de la glycoprotéine P₂U (P₂U) : Chez les patients recevant de façon concomitante Lixiana et les inhibiteurs de la P₂U suivants : ciclosporine, donédazone, érythromycine ou kétoconazole, la dose recommandée de Lixiana est de 30 mg en une seule prise par jour. Aucune réduction de la dose n'est nécessaire en cas d'administration concomitante d'amiodarone, de quinidine ou de vérapamil. Utilisation de Lixiana avec d'autres inhibiteurs de la P₂U, dont les inhibiteurs de la protéase du VIH, n'a pas été étudiée. Population pédiatrique : La sécurité et l'efficacité de Lixiana chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou maladie, si considérée comme étant à risque significatif de saignement majeur. Cela peut comprendre : ulcération gastro-intestinale en cours ou récente, présence de tumeurs malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracérébrale récente, varices oesophagiennes communes ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrismes vasculaires ou anomalies vasculaires moyennes intracérébrales ou intracardiales. Hypertension artérielle sévère non contrôlée. Traitement concomitant avec tout autre anticoagulant, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparines de bas poids moléculaire (héparoxane, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, dabigatran étexavale, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf dans des circonstances spécifiques de relais de traitement anticoagulant (voir rubrique 4.2) ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires pour le maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel. Grossesse et allaitement - EFFETS INDÉSIRABLES : La sécurité de l'edoxaban a été évaluée dans deux études de phase II menées chez 21 105 patients présentant une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) et 8 292 patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusaï VTE). L'exposition moyenne à l'edoxaban 60 mg incluant la dose réduite de 30 mg était de 2,5 ans chez les 7 012 patients de l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 25 251 jours chez les 4 118 patients de l'étude Hokusaï VTE. Des effets indésirables ont été observés chez 2 265 patients (32,2 %) traités par l'edoxaban 60 mg (et à la dose réduite de 30 mg) dans l'étude ENGAGE AF-TIMI 48 et 1 249 patients (30,3 %) dans l'étude Hokusaï VTE. Dans les deux études, les effets indésirables les plus fréquents liés aux saignements rapportés avec l'edoxaban 60 mg sur la base des termes évalués par un comité d'adjudication étaient l'hémorragie des tissus mous sous-cutanés (jusqu'à 5,9 %) et l'épistaxis (jusqu'à 4,7 %), tandis que l'hémorragie vaginale était l'effet indésirable lié aux saignements le plus fréquent (9,0 %) dans l'étude Hokusaï VTE seulement. Les saignements peuvent survenir dans tous les sites/organes et peuvent être sévères, voire fatals. Les autres effets indésirables fréquents de l'edoxaban étaient : anémie, rash et anomalies du bilan hépatique. Les effets indésirables rapportés dans les deux études pilotes de phase II menées chez des patients présentant un ETEV (TVP et EP) (étude Hokusaï VTE) et une FANV (étude ENGAGE AF-TIMI 48) combinées pour les deux indications. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes et fréquence selon la convention suivante : très fréquent (\geq 1/10) ; fréquent (\geq 1/100, $<$ 1/10) ; peu fréquent (\geq 1/1 000, $<$ 1/100) ; rare (\geq 1/10 000, $<$ 1/1 000) ; très rare ($<$ 1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Fréquent : Anémie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale basse, hémorragie gastro-intestinale haute, hémorragie buccale/pharyngée, nausées, élévation de la bilirubine, élévation des gamma-glutamyl-transférases, hémorragie des tissus mous sous-cutanés, rash, prurit, hématurie macroscopique/hémorragie urétrale, hémorragie vaginale, hémorragie au site de ponction, anomalies du bilan hépatique. Peu fréquent : Hypersensibilité, hémorragie intracérébrale (HCl, hémorragie conjonctivale/sclérale, hémorragie intracœulière, autres hémorragies, hémoptysie, élévation de la phosphatase alcaline sanguine, élévation des transaminases, élévation de l'aspartate aminotransférase, urticaire, hémorragie du site opératoire. Rare : Réaction anaphylactique, Cœdème allergique, hémorragie sous-arachnoïdienne, hémorragie périocardique, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie intramusculaire (sans syndrome de compression des loges), hémithorax, hémorragie sous-durale, hémorragie péropéritonéale. (1) Les taux de notification sont basés sur la population féminine des études cliniques. Des saignements vaginaux ont été rapportés fréquemment chez les femmes âgées de moins de 50 ans, tandis qu'ils ont été peu fréquents chez les femmes de plus de 50 ans. Description de certains effets indésirables : En raison du mode d'action pharmacologique du produit, l'utilisation de Lixiana 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 (voir rubrique 4.3. Prise en charge des saignements). Au cours des études cliniques, des saignements des muqueuses (par exemple épistaxis, saignement gastro-intestinal, génito-urinaire) et des anémies ont été observés de manière plus fréquente durant le traitement au long cours par l'edoxaban comparé au traitement par AVK. Si nécessaire, des dosages de Théromébine/le Thrombocyte pourraient permettre de détecter un saignement occulte, en complément d'une surveillance clinique appropriée. Le risque de saignement peut être augmenté chez certains groupes de patients, par exemple, en cas d'hypertension artérielle sévère non contrôlée et/ou de traitement concomitant modifiant l'hémostasie (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inéquitables, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications communes, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, advs@drugsregaff.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

NOUVEAU
en anticoagulation

LIXIANA®

INDIQUÉ* DANS :

- Prévention de l'AVC et de l'embolie systémique en présence de FANV et d'un ou plusieurs facteurs de risque
- Traitement de la TVP et de l'EP**
- Traitement et prévention de la récurrence de TVP et d'EP**

Seul LIXIANA® combine :

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



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

milant modifiant l'hémostasie (voir Risque hémorragique à la rubrique 4.4). Les saignements menstruels peuvent être amplifiés et/ou prolongés. Des complications hémorragiques peuvent se manifester sous forme de faiblesse, de pâleur, de sensations vertigineuses, de céphalées ou de gonflements inéquitables, de dyspnée et d'état de choc inexpliqué. Des complications communes, secondaires à une hémorragie sévère, telles qu'un syndrome de compression des loges et une insuffisance rénale due à l'hypoperfusion, ont été rapportées sous Lixiana. Par conséquent, l'éventualité d'une hémorragie doit être envisagée lors de l'évaluation de toute affection chez un patient sous anticoagulant. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via : Agence fédérale des médicaments et des produits de santé, Division Vigilance, EUROSTATION II, Place Victor Horta, 40/ 40, B-1060 Bruxelles, www.afmps.be, advs@drugsregaff.be - TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ : Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 Munich, Allemagne - SUR PRESCRIPTION MÉDICALE - DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE : 12 Août 2016

Références :

1. Giugliano RP et al. NEJM 2013;369(22):2093-2104.
 2. The Hokusaï-VTE Investigators. NEJM 2013;369(15):1406-1415.
 3. LIXIANA®, résumé des caractéristiques du produit, 12 août 2016.
- FANV: fibrillation auriculaire non valvulaire; EP: embolie pulmonaire; TVP: thrombose veineuse profonde; TEV: Thrombo-Embolie Veineuse.

