

# CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

**Convention SNAM HP et CNCH**

**Démographie cardiologique en Ile de France**

**Réflexions sur l'organisation médicale hospitalière**

**Les génériques, que faut-il en penser ?**

**Du BMS au DES sans polymère**

**Antithrombiques et SCA**

**Prévention des AVC en cas de FA**

**Progrès thérapeutique**

**Compte-rendu de Congrès**

• Congrès AHA



Collège National  
des Cardiologues  
des Hôpitaux

n°23

Mars 2013



Photo: M. L. L. / Agence de Presse / Getty Images - Juin 2011

Lors de la phase d'entretien du traitement.



Plus de **500 000 patients** traités.\*

**3 ans d'expérience en France\*\***

**Efient.**  
prasugrel 10<sub>mg</sub>  
comprimé pelliculé

**Votre décision, leur avenir**

**EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel) FORME ET PRESENTATION®:** EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés. **COMPOSITION®:** Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipients à effet notable : lactose. **INDICATION:** Efient®, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients avec un syndrome coronarien aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AUNSTEMI) ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (STEMI)) traités par une intervention coronarienne percutanée (ICP) primaire ou retardée. Pour plus d'informations, voir rubrique Pharmacodynamie. **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION®:** Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt précoce de tout antiagrégant plaquettaire, y compris Efient®, pourrait entraîner un risque accru de thrombose, d'infarctus du myocarde ou de décès dû à la maladie sous-jacente. Un traitement allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué. Patients > 75 ans : utilisation en général déconseillée car sensibilité accrue de survenue d'un saignement. 5\* après évaluation attentive du rapport bénéfice/risque individuel par le médecin prescripteur, le traitement est jugé nécessaire, alors une dose d'entretien réduite de 5 mg doit être prescrite après une dose de charge de 60 mg. Données sur la dose à 5 mg reposent seulement sur de la pharmacocinétique/pharmacodynamique, pas de données de tolérance disponibles. Patients < 60 kg : dose de charge de 60 mg suivie de 5 mg par jour. Dose d'entretien de 10 mg non recommandée car risque accru de saignement chez ces patients. Efficacité et sécurité de la dose à 5 mg non évaluées de manière prospective. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée : pas d'ajustement posologique nécessaire mais expérience théra-

peutique limitée. Enfants et adolescents : non recommandé en l'absence de données. CTX : 1,85 €. **CONTRE-INDICATIONS:** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. Saignement pathologique avéré. Antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire (AIT). Insuffisance hépatique sévère (classe C de Child-Pugh). **MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI®:** Risque de saignement : • Utilisation chez les patients à risque accru de saignement (en particulier, les patients : > 75 ans, ayant tendance à saigner facilement, < 60 kg, recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement tels que anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques) ne doit être envisagée que si les bénéfices en termes de prévention des événements ischémiques sont jugés supérieurs au risque de saignements graves. • Utilisation avec précaution chez les patients insuffisants rénaux et insuffisants hépatiques modérés. • Informer les patients que tout saignement inhabituel doit être rapporté à leur médecin. Chirurgie : Efient® doit être arrêté 7 jours avant l'intervention si un effet anti-agrégant plaquettaire n'est pas souhaité. Réactions d'hypersensibilité, incluant angioedème rapportées chez les patients recevant Efient® y compris des patients avec des antécédents de réaction d'hypersensibilité au clopidogrel ; surveillance recommandée sur ce risque chez les patients avec une allergie connue aux thienopyridines. Purpura thrombocytopénique thrombotique : des cas ont été rapportés avec Efient®. **INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES®:** anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **FECONDITE, GROSSESSE ET ALLAITEMENT®:** Efient® ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Non recommandé pendant l'allaitement. **EFFETS INDESIRABLES®:** Fréquents : anémie, hématurie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématoïme au site de ponction

vasculaire, hémorragie au site de ponction, contusion. Peu fréquents : hypersensibilité incluant angioedème, hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochizie, gingivorragie, hémorragie post-prothésaire. Rares : thrombocytopenie, hémotome sous-cutané. Fréquence inconnue : Purpura thrombocytopénique thrombotique. **PHARMACODYNAMIE®:** inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC : B01AC22. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE® - LISTE I. INFORMATIONS ADMINISTRATIVES/PRISE EN CHARGE®:** EU/1/08/503/016 : EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thrombocytaires (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix : 55,41 €. Remb. Sec. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013 : EFIENT® 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thrombocytaires (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agréé Collect. • **Date de dernière révision : 24 octobre 2011.** • titulaire de l'autorisation de mise sur le marché : Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • LILLY FRANCE SAS, 24 boulevard Vital Bouhot, 92521 Neuilly-sur-Seine Cedex. Tél : 01 55 49 34 34. **Information médicale et Pharmacovigilance :** Tél : 01 55 69 82 16 ou (n° vert) : 0 800 100 320. Email : infomed\_daichisankyo-lilly@lilly.com. DAICHI SANKYO FRANCE S.A.S. 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 Rueil-Malmaison Cedex. Tél : 01 55 62 14 60. **Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM.** Lilly France - Société par Actions Simplifiée au capital de 358 511 701 €. R.C.S. Nanterre - 609 849 153 R.C.S. Nanterre. Daichi Sankyo France - Société par Actions Simplifiée au capital de 7 162 320 €. R.C.S. Nanterre 382 677 144. EFIENT® 10mg\_MLA\_version2-janvier2013

\* Lors de la phase d'entretien du traitement initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). A moins qu'un arrêt d'Efient® soit cliniquement indiqué.  
\*\* IMS Health - nombre de patients traités (France, Allemagne, Grande-Bretagne, Etats-Unis) depuis la commercialisation (août 2009 aux Etats-Unis).  
\*\*\* Commercialisation depuis janvier 2010.





## ÉDITORIAL

- 6 ● Changement dans la continuité. S. CATTAN (Le Raincy-Montfermeil), G. HANANIA (CARDIO H)

## LA VIE DU COLLÈGE

- 8 ● Convention SNAM HP et CNCH. M. HANSEN, S.CATTAN (CNCH), R. RYMER, JP ESTERNI (SNAM HP)
- 10 ● Les données démographiques de la cardiologie en région Ile de France. S. CATTAN (Le Raincy-Montfermeil)

## CONGRÈS APPAC, BIARRITZ JUIN 2012

- 12 ● Du BMS au DES sans polymère. Peut-on réduire la durée de la double anti-agrégation plaquettaire ? A.DIBIE (IMM, Paris)

## 18èmes ASSISES DU CNCH PARIS Novembre 2012

- 17 ● Compte-rendu de l'Assemblée Générale du CNCH. G. HANANIA (CARDIO H)
- 18 ● Allocution des Présidents de la SFC et de la FFC. G. HANANIA (CARDIO H)
- 20 ● Les Génériques que faut-il en penser ? Y.JUILLIERE, Frédérique CLAUDOT (CHU Nancy)
- 23 ● Rapidité, efficacité, sécurité : comment optimiser les anti thrombiques pour les patients avec SCA ? Symposium The Médecine Company. A. MARQUAND (Fréjus)
- 24 ● Prévention des AVC en cas de fibrillation atriale : quelle stratégie, pour quel patient ? Symposium BMS/Pfizer. W. AMARA (Le Raincy-Montfermeil)

## PROGRÈS THÉRAPEUTIQUE

- 26 ● Les nouveaux anticoagulants oraux doivent remplacer les AVK en cas d'INR instable chez un patient en FA. Une évidence ? P. ATTALI (Strasbourg)

## LA CHRONIQUE JURIDIQUE

- 28 ● Réflexions sur l'organisation médicale hospitalière. J-M. CLEMENT (LEH, Paris)

## COMPTE-RENDU DE CONGRÈS

- 38 ● AHA Los Angeles Novembre 2012. A. MARQUAND (Fréjus)

## Bureau du CNCH

### Président

Simon CATTAN (Montfermeil-Le Raincy)

### Vice présidents

Alain DIBIE (Paris, IMM)

Représentant les Hôpitaux ESPIC

Khalifé KHALIFE (Metz)

Jacques MONSEGU (Paris, Val de Grace)

Représentant les Hôpitaux Militaires

### Past Président

Michel HANSEN (Haguenau)

### Présidents Honoraires

Jean-Louis MEDWEDOVSKY (Aix-en-Provence)

Guy HANANIA (Aulnay-sous-Bois)

Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

### Trésorier-Recherche-Annuaire

Loïc BELLE (Annecy)

### Membres du Bureau

Franck ALBERT (Chartres)

- Cardiologie Interventionnelle

Walid AMARA (Montfermeil)

- Groupe Rythmologie

Jacques BALLOUT (Nevers)

Marie-Paule BIENVENU (Saintes)

- Relations partenaires et Assises

Arnaud DELLINGER (Chalons sur Saône)

- Responsable FMC-EPP

Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

- Groupe Cardio. Interventionnelle

Patrick JOURDAIN (Pontoise)

- Groupe Insuffisance Cardiaque

Pierre LEDDET (Haguenau)

- Responsable Internet

Bernard LIVAREK (Versailles)

- Relations partenaires et Assises

Xavier MARCAGGI (Vichy)

- Groupe Urgences USIC

Michel PANSIERI (Avignon)

- Représentant au GACI

### Invité permanent

Francis FELLINGER (Haguenau)

Conseiller général des Etablissements

de Santé à l'Inspection Générale

des Affaires Sociales (IGAS)



Collège National  
des Cardiologues  
des Hôpitaux

À l'attention des auteurs. À l'attention des auteurs. La revue du CNCH accepte de publier les articles qui lui sont adressés, sous réserve qu'ils aient été agréés par la rédaction et que leur publication se révèle compatible avec les exigences du planning rédactionnel. Les textes devront satisfaire à des conditions de volume et de présentation type dont les modalités sont à demander auprès de notre directeur de rédaction Dr Guy HANANIA : ghanania@free.fr.

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

5-6 ET 7 JUIN 2013

Palais des Congrès  
BIARRITZ

[www.appac.fr](http://www.appac.fr)

**APPAC**

**15<sup>e</sup>**  
édition

ACTUALISATIONS  
ET PERSPECTIVES  
EN **PATHOLOGIE**  
**CARDIOVASCULAIRE**

ENTRETIENS  
PLURIDISCIPLINAIRES  
EN CARDIOLOGIE  
INTERVENTIONNELLE





**ORGANISATION  
 SCIENTIFIQUE**

**Bernard KARSENTY**  
 Hôpital Privé Saint-Martin  
 Allée des Tulipes  
 33608 PESSAC CEDEX  
[karsenty.bernard@gmail.com](mailto:karsenty.bernard@gmail.com)

**Michel HANSEN**  
 Centre Hospitalier Général  
 64, Avenue du Pr René Leriche  
 67504 HAGUENAU  
[michel.hanssen@ch-haguenau.fr](mailto:michel.hanssen@ch-haguenau.fr)

**ORGANISATION  
 LOGISTIQUE**

**SECRÉTARIAT DU CONGRÈS**  
**Sylvie CONVERT**  
 Tél. 06 20 02 50 51  
[contact@appac.fr](mailto:contact@appac.fr)

**RELATIONS ADMINISTRATIVES  
 ET FINANCIÈRES**  
**Didier ROSE**  
 Tél. 06 07 27 52 73  
[didier.rose@wanadoo.fr](mailto:didier.rose@wanadoo.fr)

**INFORMATIONS CONGRÈS**

**LIEU**

PALAIS DES CONGRÈS  
 1 AVENUE EDOUARD VII  
 64200 BIARRITZ

**AGENDA**

MERCREDI 5 JUIN 08H00 - 19H00  
 JEUDI 6 JUIN 08H00 - 19H00  
 VENDREDI 7 JUIN 08H30 - 16H00

**PROGRAMME**

MISE À JOUR RÉGULIÈRE SUR LE SITE

**LANGUE OFFICIELLE**

FRANÇAIS

**FRAIS D'INSCRIPTION**

	Avant le 30 04 2013	Après le 30 04 2013
<b>MÉDECIN</b>	<b>880 €HT</b>	<b>920 €HT</b>
<b>INTERNE et ÉTUDIANT</b>	<b>430 €HT</b>	<b>460 €HT</b>
<b>PARAMED (PLACES LIMITÉES)</b>	<b>730 €HT</b>	<b>770 €HT</b>
<b>PARTENAIRE</b>	<b>730 €HT</b>	<b>770 €HT</b>

**L'INSCRIPTION COMPREND**

- L'accès aux sessions, aux ateliers, aux déjeuners-débats
- Les pauses café
- Les déjeuners : mercredi, jeudi et vendredi
- Les dîners : mercredi et jeudi



Dr Simon CATTAN

## Changement dans la continuité



Guy HANANIA

Ce numéro 23 de *CARDIO H* est particulier à deux titres : leurs deux cosignataires assurent, l'un pour la première fois (Simon CATTAN) la rédaction de ce texte en tant que nouveau directeur de la publication, en succédant à Michel HANSEN à la présidence du Collège, et l'autre pour la dernière fois (Guy HANANIA) la coordination de la rédaction, en cédant la fonction de rédacteur en chef à Jean-Jacques DUJARDIN.

On peut parler dans les deux cas d'un changement dans la continuité, car, tous les deux, avons été très proches, non seulement l'un de l'autre, par la proximité géographique de nos établissements en Seine-Saint-Denis (Le Raincy-Montfermeil et Aulnay-sous-Bois) mais aussi par notre conception d'une médecine hospitalière publique combative, de qualité et proche des populations au service desquelles elle se déploie.

**SC :** Continuité aussi avec celui auquel je succède en tant que président du Collège. Président élu depuis deux ans, j'ai bénéficié auprès de Michel HANSEN d'une écoute permanente et il m'a associé à toutes les décisions qu'il prenait au nom du bureau, préparant ainsi, le passage du relais dans les meilleures conditions.

Nos hôpitaux peuvent être fiers du travail accompli par nos prédécesseurs et nos équipes actuelles et par la qualité du service rendu, malgré des conditions difficiles. Le livre blanc du CNCH nous a appris que nos services de cardiologie prennent en charge 61 % des STEMI, quel que soit le degré de sévérité à l'identique des CHU. Si la mortalité hospitalière en France des STEMI a considérablement diminué, les hôpitaux du CNCH ont joué leur rôle dans cette diminution par notre maillage géographique national, nos réseaux de soins, nous avons réussi ce double pari de proximité et de sécurité.

Nous devons nous battre dans les prochaines années dans le domaine de la rythmologie et en particulier dans la prise en charge électromécanique de l'insuffisance cardiaque.

**GH :** Continuité aussi avec celui qui me succède à la rédaction en chef de la revue. Jean-Jacques DUJARDIN et moi avons toujours eu le même désir de porter la parole du Collège, de faire reconnaître la place et le rôle stratégique de nos services dans la distribution des soins cardiologiques en France. Cette mission, nous l'avons assumée l'un puis l'autre à la présidence du collège dans les années 1990 et au début des années 2000. Je me souviens de notre combat commun auprès du Ministère de la Santé pour faire reconnaître auprès de nos tutelles la spécificité de nos Unités de Soins Intensifs Cardiologiques, comme l'avaient déjà fait nos aînés MULLON et MEDVEDOWSKY, 20 ans plus tôt, car une « piqure de rappel » était indispensable au moment de la rédaction du décret sur les Réanimations et les USIC. C'est cette même motivation qui nous aura conduit l'un après l'autre, à prendre en charge *CARDIO H*, revue d'expression du CNCH. Cette revue, qui est dans sa sixième année, est la vitrine écrite de notre collège, le lieu d'expression de tous ceux et ils sont nombreux qui, à travers leurs articles, montrent combien le CNCH est actif, tant dans le domaine scientifique qu'organisationnel. Jean-Jacques, qui a été longtemps notre représentant dans le Comité de rédaction des « Annales de Cardiologie et d'Angiologie », remplacé par Jean-Louis GEORGES, a les compétences pour porter très haut ce défi malgré les difficultés que connaît la presse écrite en général et la presse médicale en particulier. Longue vie à *CARDIO H* et à notre Collège.

Guy HANANIA  
Rédacteur en chef de *CARDIO H*  
Président Honoraire du CNCH

Simon CATTAN  
Président du CNCH  
Directeur de la Publication



Collège National  
des Cardiologues  
des Hôpitaux

Directeur de la publication  
**Simon CATTAN**

Directeur de la rédaction  
**Guy HANANIA**

Rédacteur adjoint  
**Pierre LEDDET**

Congrès internationaux  
**André MARQUAND**

Comité de Rédaction

**Franck ALBERT,**  
**Walid AMARA,**  
**Loïc BELLE,**  
**Christophe CAUSSIN,**  
**Jean-Louis GEORGES,**  
**Patrick JOURDAIN,**  
**Bernard JOUVE,**  
**Bernard LIVAREK,**  
**Michel PANSIERI**

Comité Scientifique

**Claude BARNAY,**  
**Nicolas DANCHIN,**  
**Alain DIBIE,**  
**Jean-Jacques DUJARDIN,**  
**Francis FELLINGER,**  
**Albert HAGEGE,**  
**Robert HAIËT,**  
**Michel HANSEN,**  
**Salem KACET,**  
**Khalifé KHALIFE,**  
**Yves JUILLIERE,**  
**Jean-Pierre MONASSIER,**  
**Jacques MONSEGU**



Édité par :  
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :  
**RÉGIMEDIA S.A.**



**REGIMEDIA**

326, Bureaux de la Colline  
92213 Saint-Cloud Cedex  
Tél. 01 49 10 09 10  
cnchg@affinitésante.com

Conception et réalisation  
**Eloïse FAGES**  
Responsable de fabrication  
**Laurence DAYAN**  
Relation presse & publicité  
**André LAMY**  
**alamy1@regimedia.com**  
Tél. 01 72 33 91 15

Il est interdit de reproduire intégralement ou partiellement les articles contenus dans la présente revue sans l'autorisation de la direction. Les informations publiées ne peuvent faire l'objet d'aucune exploitation commerciale ou publicitaire. Les opinions émises de cette revue n'engagent que la responsabilité de leurs auteurs.



# Procoralan®

Ivabradine

## Insuffisance cardiaque chronique<sup>1</sup>

“ Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants, ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants.”

**PROCORALAN 5 mg** : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : **Traitement de la maladie coronarienne** : Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration** : **Traitement de la maladie coronarienne** : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si  $Cl_{cr} < 15$  ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 1,87 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (+ sick sinus syndrome) ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aigüe ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3<sup>e</sup> degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétokonazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, lévofloxacine), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la riluzolone ; Grossesse, allaitement. **Nises en garde et précautions d'emploi** : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2<sup>e</sup> degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; l'insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contient du lactose. **Interactions** : Assoc. contre-indiquée : inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/vérapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : diurétiques hypokaliémiques (thiazidiques et de l'anse) ; autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allaitement** : Contre-indiqué. **Conduite et utilisation de machines** : prise en compte de possibles phosphènes. **Effets indésirables** : Très fréquent : Phosphènes ; Fréquent : Bradycardie. BAV I – allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hypotension, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2<sup>e</sup> et du 3<sup>e</sup> degré ; maladie du sinus. **Propriétés** : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker  $I_f$  qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) : 52,36 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. Non remboursable à la date du 01/10/2012 : - dans le traitement de la maladie coronarienne, en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. - dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique (demande d'admission à l'étude). **Info. méd.** : Biopharma - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Serier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2006, rév. 10/2012**. 13 PA 5024 FF V1. **Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.**



1. Indication non remboursable à la date du 01/10/2012 (demande d'admission à l'étude)

# Convention SNAM HP et CNCH

Michel HANSSSEN et Simon CATTAN

Lors de la création du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux, les statuts proposés en 1985 spécifiaient que l'association avait (entre autres) pour but de « défendre et promouvoir les structures cardiologiques des hôpitaux non universitaires répondant aux besoins de la population en matière de pathologies cardiovasculaires dans le cadre du service public ». Comme vous le savez, les statuts ont été révisés en novembre 2010 et le premier alinéa de l'article 2 reprenait, point par point, ce but.

Notre Collège, comme la Société Française de Cardiologie (SFC) et le Collège National de Cardiologie Français (CNCF), ne peut répondre aux statuts d'un syndicat et ne peut, donc, être représenté dans les instances ad-hoc. Pour cette raison, nous inspirant de la cardiologie libérale, nous avons imaginé que la meilleure méthode pour défendre et promouvoir nos structures cardiologiques était la réalisation d'une convention avec un syndicat de praticiens hospitaliers déjà existant. L'autre solution eut été la création ex nihilo d'un syndicat de praticiens hospitaliers cardiologues ce qui nous semble hors de portée avec efficacité (il en existe d'ailleurs un qui n'a jamais réussi à se développer).

A cet effet, nous avons jugé que le SNAM HP regroupant les praticiens hospitaliers universitaires et non universitaires ainsi que de multiples spécialités, pouvait répondre à nos souhaits en terme de pondération et de représentativité historique. Ce d'autant que le SNAM HP a une instance regroupée avec la Confédération Médicale Hospitalière (CMH) sous le label de convergence HP.

Le SNAM HP ouvre ses portes au Collège National des Cardiologues des Hôpitaux avec grand plaisir et totale confiance, car les convergences de vues qui animent nos organisations ont fondé depuis de nombreux mois, avec le Docteur HANSSSEN, le socle de cette collaboration maintenant formalisée.

Il n'est pas inutile de souligner que notre syndicat, fondé en 1937, immatriculé en Préfecture de Paris sans interruption depuis le 7 mai 1957, ayant adopté son sigle actuel en 1985, est la plus ancienne organisation représentative des Médecins des Hôpitaux.



De G à D: S.CATTAN, R.RYMER Président du SNAM, M.HANSSSEN et JP ESTERNI, secrétaire Gal du SNAM

Une convention a donc été élaborée en collaboration avec le SNAM HP et a été validée par l'Assemblée Générale du CNCH fin novembre 2012. La signature officielle a été réalisée fin décembre.

Cette convention (en annexe) reprend tous les points que notre Collège souhaitait promouvoir. Notre représentativité sera assurée d'une part, à titre d'invité permanent au Conseil d'Administration par le Président du CNCH en exercice (S. CATTAN à ce jour) et par un ancien adhérent du SNAM HP et Past-Président du CNCH comme membre élu à ce même Conseil d'Administration (M. HANSSSEN).

Nous pensons que cette démarche innovante, pour certains révolutionnaires, contribuera à nos moyens d'actions sans « mélanger » les genres. Nous suggérons aux membres du Collège, mais dans la liberté de tout un chacun, une adhésion au syndicat afin de renforcer la représentativité de nos deux institutions.

## Jean-Pierre ESTERNI et Roland RYMER

Nous avons été présents et actifs à toutes les dates clé relatives à la place du Médecin à l'Hôpital, de l'agent public en 1956, en passant par le statut temps plein en 1961, la création du corps hospitalo-universitaire en 1960, les Lois Hospitalières de 1970, 1991, les ordonnances de 1996, la gouvernance MATTEI puis HPST. Cette attirance du Législateur à vouloir s'occuper de nous ne traduisant pas nécessairement une prise en compte de nos attentes, il nous faut être présents, actifs, représentatifs, et unis.

Notre volonté est de rester une structure syndi-



cale de représentativité globale pour les Médecins, Pharmaciens, Biologistes à l'Hôpital non lucratif, toute spécialité, tout mode d'exercice, tout statut. Nous sommes attachés aux valeurs de compétence, de responsabilité, d'indépendance professionnelle, et de dialogue.

L'acceptation d'un Collège professionnel de spécialistes cardiologues en qualité de « membre titulaire » du SNAM HP est un geste fort de collaboration, qui permet de droit au représentant du CNCH de participer à notre Conseil d'Administration, comme nous l'avons déjà fait pour d'autres spécialités importantes de l'Hôpital.

Nous enrichissons ainsi notre connaissance du terrain, à partir de vos besoins spécifiques, et ouvrons une voie synergique pour porter des revendications ou sensibiliser les pouvoirs publics.

Nous attendons de cette convention un authentique partenariat, qui se traduit dès à présent par l'ouverture de nos outils de communication respectifs à chaque organisation.

En ce début d'année il s'agit d'un acte qui permet de porter vers le regard de nos adhérents respectifs un espoir d'être considérés et entendus.

### Texte de la convention

Le SNAM HP, syndicat multi-catégoriel, a vocation à regrouper des praticiens hospitaliers et des praticiens hospitalo-universitaires. Le Collège National des Cardiologues des Hôpitaux (CNCH) est constitué de PH, PUPH, médecins des Hôpitaux, CH, ESPIC. L'action de défense de ses mandants s'inscrit dans celle de l'hôpital public, pour une meilleure organisation des soins, mais aussi dans la recherche clinique et dans la formation initiale et continue. La défense d'une spécialité par un Collège se conçoit utilement en synergie avec un syndicat multi-catégoriel.

Les actions que peuvent conduire en commun, le SNAM HP et le CNCH sont notamment les suivantes :

- Organisation de la gouvernance à l'hôpital, et tout particulièrement ses relations avec les utilisateurs des structures « plateaux techniques » et/ou de haute technologie.
- Organisation des soins au niveau national et régional : SROS, permanence des soins, équipements, etc.
- Evolutions statutaires des médecins des hôpitaux prenant en compte les spécificités de la cardiologie, notamment en matière de permanence des soins et d'inégalités de rémunérations vis à vis de l'exercice libéral.
- Evolution des emplois médicaux

- Concours et diplômes
- Formation continue et évaluation des pratiques professionnelles
- Recherche en réseau CHU-CH – médecine de ville
- Tarification des soins et des actes (T2A et CCAM)
- Secteur libéral à l'hôpital
- Relations avec les médecins libéraux
- Autres actions décidées en commun

### Modalités opérationnelles et contractuelles

- Le SNAM HP et le CNCH s'engagent à s'informer mutuellement de leurs actions. Le SNAM HP s'engage à impliquer le CNCH dans toutes les décisions et réflexions relatives à la cardiologie hospitalière et à défendre les positions élaborées en commun. Des réunions institutionnelles peuvent être sollicitées par le CNCH. L'engagement du SNAM HP peut être souhaité pour favoriser l'écoute du CNCH, notamment par sa représentativité syndicale nationale, régionale, locale et assurer une cohérence avec les positions du SNAM HP en faveur de l'ensemble des médecins hospitaliers.

- La cotisation annuelle du CNCH vis-à-vis du SNAM HP est égale au montant d'une cotisation individuelle.

- Le CNCH et le SNAM HP s'engagent :  
A informer leurs mandants des actions communes et à inclure cette convention dans leur règlement intérieur.

- Le CNCH s'engage :

- A soutenir les actions du SNAM HP
- A déléguer un membre de son bureau pour siéger comme membre du CA et invité permanent au bureau du SNAM HP. Cette désignation devra être approuvée par le SNAM HP. Ce membre doit adhérer personnellement au SNAM HP.
- A susciter des candidatures de médecins de cardiologie dans chacune des élections professionnelles dans lesquelles intervient le SNAM HP.

- Le SNAM HP s'engage :

- A soutenir les actions du CNCH et soutenir ses mandants
- A représenter le CNCH au niveau des instances nationales

- La modification des termes de cette convention nécessite un vote à la majorité absolue du CA du SNAM HP et du CA du CNCH.

- La rupture de cette convention :

- Nécessite un vote à la majorité relative à l'Assemblée Générale du SNAM HP ou du CNCH.
- Est actée de fait en l'absence de versement de la cotisation annuelle durant 2 années consécutives.

# Les données démographiques de la cardiologie en région Ile de France



Dr Simon CATTAN

Dr Simon CATTAN, Président du CNCH

LES DONNÉES DÉMOGRAPHIQUES DE LA CARDIOLOGIE EN RÉGION ILE DE FRANCE

Parler de crise démographique médicale en région Ile de France peut surprendre. L' Ile de France est connue pour être une région surmédicalisée (en particulier Paris intra muros). Pourtant, cette région va connaître probablement, après la province, une crise démographique en particulier en cardiologie.

### Rappel sur les données de la démographie médicale :

En 2020, le nombre de médecins actifs en France va atteindre son nadir, soit une baisse de 10 % par rapport aux chiffres de 2006. En densité, cette baisse sera de 18 % sur la même période, bien que les besoins de santé augmentent. Nous n'avons pas les chiffres de densité médicale pour les Français de plus de 60 ans - la clientèle du cardiologue - mais la baisse de la densité de cardiologues par Français de plus de 60 ans, compte tenu du vieillissement de la population devrait être encore plus importante. Le pourcentage de postes en internes qualifiés de 1984 à 2003 puis de l'examen classement national de 2004 à 2008 (hors médecine générale en France) a retrouvé des chiffres de 1985 (Tabl. 1). Toutefois le nombre de postes offerts en région Ile de France en internat de spécialité a diminué de 7% (23,2 % en 1985 contre 16,1 % en 2008).

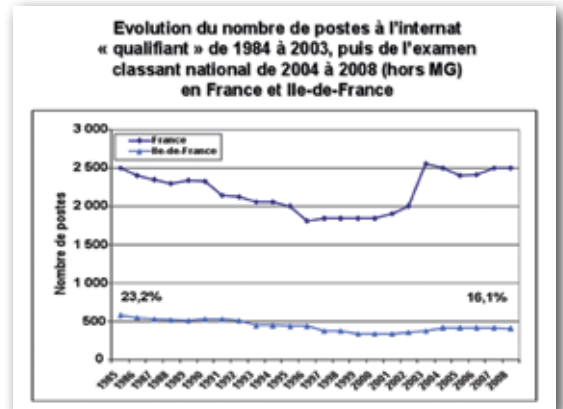


Tableau 1

### Démographie des cardiologues en IDF

Type d'établissement	Effectif des moins de 55 ans (en ETP)	Effectif total	Pourcentage des moins de 55 ans	Effectif total
Hôpital public	131	430	30,3%	1847
Cabinet	430	800	53,8%	
Hospitalité	9	42	20,9%	
PH universitaire	37	77	48,2%	
ESPIC	21	71	29,6%	
Autres	75	155	48,3%	
<b>Tous secteurs</b>	<b>703</b>	<b>1585</b>	<b>44,3%</b>	

	Effectif des 55-59 ans	Effectif des 60 ans et plus
<b>Tous modes d'exercice</b>	<b>362</b>	<b>421</b>

Tableau 2

### Les données de la démographie dans la région Ile de France

Selon des données de la FHF Ile de France, les hôpitaux publics non universitaires auront dans les trois prochaines années une perte de 30 équivalents plein temps (ETP) en cardiologie, et dans les 5 prochaines années une perte de 42 ETP.

Pourrons nous recruter des cardiologues pour remplacer nos équipes dans les services ?

En janvier 2013, 18 % des postes de PH temps plein étaient vacants en région Ile de France et 29 % des postes de PH temps partiel.

1 580 cardiologues exercent actuellement en région Ile de France, tous secteurs confondus, dont 27 % à l'hôpital public et 4 % en ESPIC. Les cardiologues de 55 à 59 ans représentent 17% de l'effectif, et ceux de plus de 60 ans, 26 % de l'effectif (Tabl. 2). Selon les flux d'entrée (nombre de diplôme délivré, et nombre de nouveaux inscrits au conseil régional de l'ordre des médecins de la région Ile de France) et le flux de sortie, la région Ile de France, tous secteurs confondus, connaîtra, dans les 10 prochaines années, une baisse très significative du nombre de cardiologues.

Selon les données prévisionnelles pour les 5 prochaines années, tous les ans, 60 cardiologues ne seront pas remplacés en région Ile de France, et pour les 5 années suivantes, ce sera le cas de 25 cardiologues par an.

Ceci représente une perte, sur une période de 10 ans, de 375 cardiologues, soit une baisse de 23 % des effectifs.

Certains départements de l'Est de la région d'Ile de France (Seine Saint Denis et Seine et Marne) sont déjà à flux négatif.

### Conclusion :

Les contraintes démographiques de la cardiologie hospitalière risquent probablement d'être très fortement restructurantes. Il va probablement y avoir de très fortes tensions sur la permanence des soins en établissements de santé.

Quelles solutions pouvons nous y apporter ?

Est-ce que les pouvoirs publics vont « desserrer la corde » de la contrainte démographique médicale par la filière accessoire des médecins à diplôme étranger ? Les premiers signaux semblent négatifs. Nos hôpitaux publics seront-ils attractifs pour nos futurs collègues ?

Seules une amélioration du statut de PH, une meilleure amélioration de la rémunération de la permanence des soins, associées à des plateaux techniques de haute qualité nous permettraient de répondre aux besoins de santé de la population.



Pour la 1<sup>ère</sup> fois dans le domaine de l'anticoagulation des patients FA\*, depuis 40 ans d'utilisation des AVK



AVC PRÉVENTION

**Pradaxa**<sup>®</sup>  
dabigatran etexilate

Simplement efficace

\* Fibrillation atriale. AMM obtenue le 01/08/2011

**DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET FORME PHARMACEUTIQUE\*** : Pradaxa 110 mg et Pradaxa 150 mg, gélules. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE\*** : Chaque gélule contient 110 ou 150 mg de dabigatran etexilate (sous forme de mésilate). Excipient(s) à effet notoire : colorant jaune orangé (E110). **DONNÉES CLINIQUES : Indications thérapeutiques** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs facteurs de risque suivants : Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique ; Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 % ; Insuffisance cardiaque symptomatique, classe ≥ 2 New York Heart Association (NYHA) ; Âge ≥ 75 ans ; Âge ≥ 65 ans associé à l'une des affections suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle. **Posologie et mode d'administration\*** : Posologie : La dose quotidienne recommandée est de 300 mg (1 gélule de 150 mg deux fois/jour). Le traitement doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. Populations particulières : **Sujets âgés, patients présentant un risque hémorragique, insuffisance rénale, administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil), poids, sexe, insuffisance hépatique, passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale, passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa, passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK), passage des AVK à Pradaxa, cardioversion, population pédiatrique, dose oubliée, Mode d'administration** : Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ; Soignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie à risque significatif de saignement majeur, telle qu'ulcération gastrointestinale en cours ou récente, présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, lésion cérébrale ou rachidienne récente, intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anévrisme vasculaire majeure intracrânienne ou intracérébrale ; 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, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf en cas de changement de traitement pour Pradaxa ou inversement (Cf « Posologie et mode d'administration ») ou en cas d'administration d'HNF aux doses nécessaires au maintien de la perméabilité d'un cathéter central veineux ou artériel (Cf « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions ») ; Insuffisance hépatique ou maladie du foie susceptible d'avoir un impact sur la survie ; Traitement concomitant avec le kétoconazole administré par voie systémique, la clozapine, la clofazimine, l'itraconazole, le tacrolimus et la dronédarone ; Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (Cf « Propriétés pharmacodynamiques »). **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi\*** : Insuffisance hépatique ; Risque hémorragique ; Administration de fibrinolytiques pour le traitement des AVC ischémiques aigus ; Interactions avec les inducteurs de la P-gp ; Actes chirurgicaux et interventions : **Phase pré-opératoire, rachianesthésie/ anesthésie péridurale/ponction lombaire, patients avec un risque accru de saignements en période post-opératoire** ; Patients à haut risque de mortalité chirurgicale et présentant des facteurs de risque intrinsèques d'événements thromboemboliques ; Infarctus du myocarde ; Colorants. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions\*** : Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires ; Interactions liées au profil métabolique du dabigatran etexilate et du dabigatran ; Interactions avec des transporteurs : inhibiteurs de la P-gp, inducteurs de la P-gp, autres médicaments ayant une incidence sur la P-gp, substrats de la P-gp ; Traitement concomitant avec des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNAs) ; pH gastrique. **Fécondité, grossesse et allaitement\*** : Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines\*. **Effets indésirables\*** : **Résumé du profil de sécurité d'emploi\*** : Au total, 22 % des patients présentent une fibrillation atriale traitée pour la prévention de l'AVC et de l'ES (traitement à long terme allant jusqu'à 3 ans) ont présenté des effets indésirables. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des saignements, survenant au total chez 16,5 % des patients présentant une fibrillation atriale traités en prévention de l'AVC et de l'ES. Bien que de fréquence faible dans les essais cliniques, des saignements majeurs ou sévères peuvent survenir et, indépendamment de la localisation, peuvent conduire à un handicap, à une menace du pronostic vital, voire même à une issue fatale. **Surdosage\***, **Propriétés pharmacodynamiques\*** : Groupe pharmacothérapeutique : antithrombotique, inhibiteurs directs de la thrombine. **Propriétés pharmacocinétiques\***, **Données de sécurité précliniques\***, **DONNÉES PHARMACEUTIQUES\***, **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pradaxa 110 mg, gélules : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. Boîtes de 60 x 1 gélule ; Remboursées Sec. Soc à 65 % - Agréé collect. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : Date de première autorisation : Pradaxa 110 mg : 18 mars 2008 ; Pradaxa 150 mg : 01 août 2011. Date du dernier renouvellement : 17 janvier 2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 21 janvier 2013. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14 rue Jean Antoine de Baif, 75013 Paris. Information médicale : 12 rue André Huet, 51100 Reims - **Information médicale** : 03 26 50 45 33 \*Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du Médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou sur demande auprès du Laboratoire. Pradaxa communes\_FA110-150-MLA-210113-v1.doc

Pour en savoir plus : [www.anticoagulant.fr](http://www.anticoagulant.fr)



 **Boehringer  
Ingelheim**

# Du BMS au DES sans polymère. Peut-on réduire la durée de la Double Antiagrégation Plaquettaire ?



A. DIBIE

Alain DIBIE

Département de Pathologie Cardiaque  
Institut Mutualiste Montsouris, Paris

L'angioplastie coronaire conduit quasi systématiquement à implanter un stent coronaire. Le choix du stent tient compte du type de la lésion, des recommandations mais surtout du contexte clinique qui détermine la durée de la Double Anti Agrégation Plaquettaire (DAAP).

Le niveau de risque hémorragique est évalué en fonction du terrain : patients aux antécédents hémorragiques ou étant sous traitement anticoagulant oral et qui requièrent une chirurgie non cardiaque et nécessitant un DAAP, patients présentant un sur-risque hémorragique : âge élevé, faible poids, insuffisance rénale, patients non observant au suivi prolongé de leur traitement DAAP. Dans ces situations cliniques, le stent nu BMS doit être préféré aux stents actifs DES car la durée de la DAAP sera plus courte. L'utilisation d'un BMS dans l'angor stable limite la durée de la DAAP à un mois (1). En Mars 2011, l'HAS, recommandait « ... la pose d'un BMS non résorbable ou enrobé de produit sans action pharmacologique en cas de lésion courte inférieure à 20 mm, quelque soit le diamètre du vaisseau de référence, ou bien en cas de lésions longues (20-40mm) si le diamètre du vaisseau est supérieur à 3mm chez les patients non diabétiques » (2).

Avec les DES de première génération, il persiste un risque potentiel de thrombose tardive (classiquement 0,6% par an) imputé en partie à la présence du polymère libérant la drogue active. Or la tendance actuelle est d'implanter préférentiellement des DES de seconde génération dont l'efficacité est prouvée et la sécurité de plus en plus démontrée, mais qui nécessite un suivi des études cliniques à 5 ans, pour confirmer ces résultats.

Le bénéfice clinique attendu pour le patient serait d'obtenir une sécurité du DES équivalente à celle du BMS en terme de risque de thrombose tardive et de diminuer le risque hémorragique en raccourcissant le plus possible la durée de la DAAP.

## Histoire naturelle d'un DES

Les DES de première génération se composent d'une plateforme métallique qui étaye l'artère et empêche le remodelage constrictif, d'un polymère qui diffuse en quelques semaines une drogue antiproliférative dans la paroi interne de l'artère. Cette drogue limite la resténose mais retarde l'endothélialisation, source de thrombose du stent (3).

Peut-on agir sur ces 3 éléments ?

- La plateforme,
- Le polymère,
- La drogue.

## 1) Peut-on agir sur la plateforme qui constitue la structure solide du BMS et du DES ?

L'utilisation de nouveaux alliages type Chrome-Cobalt ou Platine-Cobalt permet de diminuer l'épaisseur des mailles jusqu'à 80 microns. Le dessin des mailles, le nombre et la position des connexions entre les mailles, améliorent le profil du stent, ses capacités de franchissement, sa conformabilité au vaisseau et son application sur la paroi de l'artère. Ces modifications physiques diminuent le risque de mal apposition du stent, source de thrombose tardive de stent bien montré par l'échographie endocoronaire et l'OCT.

Le traitement de surface peut jouer un rôle sur la vitesse d'endothélialisation de la face endovasculaire du stent en contact avec le sang. Deux BMS sont recouverts d'un coating passif non pharmacologique induisant une endothélialisation plus précoce. Le stent Titan (Hexacath) recouvert d'un coating d'oxy-nitride de titane. Dans une étude randomisée incluant 827 patients présentant un Syndrome coronaire aigu (SCA), le Titan 2 est comparé au DES Xience V. Le Titan 2 est responsable de moins de thromboses certaines et infarctus que le Xience V et



apparaît non inférieur en efficacité (MACE) dans le suivi à 24 mois (4). Le second BMS à coating passif, Avantgarde (CID), est recouvert sur sa face interne, d'un film de carbone pur de 0,3 micron. Dans l'étude animale, on observe une endothélialisation très précoce du stent dès le 5ème jour. (Figure 1)



Figure 1 : Stent Avantgarde à coating passif. Couche de Carbone pur de 0,3 micron déposée sur la surface interne du stent en contact avec le flux sanguin : endothélialisation précoce complète du stent à 5 jours chez l'animal.

Il a été montré également que le profil du des-

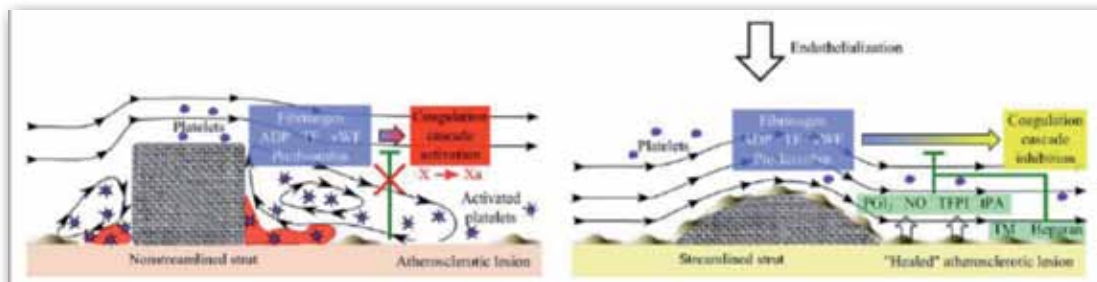


Figure 2 : L'optimisation du profil du stent améliore la qualité du flux sanguin et accélère l'endothélialisation de la surface du stent.

sin, la diminution de l'épaisseur des mailles du stent améliorent la rhéologie et la biocompatibilité, et par conséquent favorise l'endothélialisation plus précoce de la surface du stent (5). (Figure 2)



Figure 3 : Contrôle à 7 jours du stent Cobalt Chrome à coating Carbone : 96,1% des mailles sont recouvertes d'un endothélium.

Une étude clinique pilote utilisant le stent niobium-cobalt Avantgarde, conduite chez 20 patients traités pour un SCA, a montré à 4 et 7 jours, au contrôle par OCT endocoronaire, la formation précoce de l'endothélium. Après 7 jours, plus de 96% de la surface des mailles du stent est recouverte par l'endothélium. (6). (Figure 3)

## 2) Peut-on agir sur le polymère du DES ?

Les DES de première génération ont un polymère permanent qui présente un risque pro-inflammatoire et potentiellement thrombogène. Parmi les DES de seconde génération, deux stents ont un polymère biorésorbable entre 18 et 24 mois. Le stent Biomatrix BES (Bioensors) et le stent Nobori (Terumo).

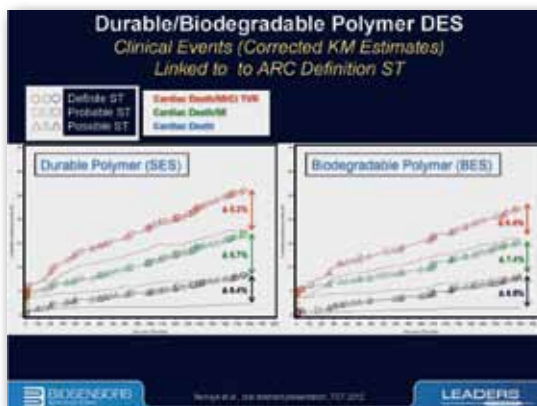


Figure 4 : Etude LEADERS, Biomatrix BES /Cypher SES MACE à 5ans

Dans l'étude randomisée COMPARE II, le stent Nobori est comparé au stent Xience V DES à l'évérolimus (Abbott Vascular) chez 2707 patients, inclus en 2/1, avec, comme critère primaire de non infériorité le taux de MACE à 1 an. Le taux d'évènements composites est similaire, 5% dans les deux groupes, ainsi que le taux de thrombose qui est inférieur à 1%. Ces résultats démontrent la non-infériorité du stent Nobori à polymère biorésorbable.

lactique appliqué uniquement sur la surface abluminale du stent. L'étude randomisée LEADERS (1707 patients) compare le BES-Biolimus A9™ au stent Cypher Select au sirolimus et polymère durable SES (8). A 5 ans, le risque relatif de MACE est de 17%, significativement plus bas avec le BES (22,3%) comparé au Cypher Select (26,1%). (Figure 4)

On constate dans l'étude NOBORI 2 (3067 patients inclus), que 29% des patients avaient interrompu la DAAP avant 1 an. Aucune thrombose de stent n'est à déplorer dans ce groupe (7).

Au cours du suivi de 1 à 5 ans le taux de thromboses avérées très tardives est de 0,66% pour le BES versus 2,5% (P 0.003) pour le Cypher (9). Parmi les patients porteurs d'un BES qui ont interrompu la DAAP avant un an, aucun n'a présenté de thrombose tardive alors que 2,5% ont été retrouvées avec le Cypher à polymère

durable. (Figure 5)

Cette étude, au suivi excellent, 96,5% à 5ans, est la première montrant un bénéfice clinique supérieur du BES à polymère biorésorbable comparé au SES à polymère durable.

**Cheminement d'un BMS vers un DES sans polymère.**

Peut-on libérer la drogue active d'un DES sans Polymère ?

La société CID, à partir du stent BMS Avantgarde à coating de carbone interne réalise des modifications de structure de la face externe - dite abluminale - du stent. Le But est d'éviter la présence d'un polymère en créant de petits réservoirs contenant la drogue antiproliférative en contact direct avec l'endothélium de l'artère. La forme et la profondeur des réservoirs déterminent le temps et la cinétique de relargage de la drogue active. L'assemblage du sirolimus à un acide organique, améliore la libération continue et homogène de la drogue active sur l'endothélium de l'artère. (Figure 6) L'originalité de ce DES Cre8 sans polymère repose sur ces 3 éléments :

- Présence d'un micro film de carbone appliqué uniquement sur la surface interne du stent. Seul élément en contact avec le sang qui améliore l'hémo-biocompatibilité.
- Technologie des réservoirs situés sur la face abluminale, qui supprime la présence d'un polymère, potentiellement pro-inflammatoire.
- Association de Sirolimus et d'un acide organique dit Amphilimus qui stabilise la libération de la drogue relarguée des réservoirs à plus de 65% à 30 jours et 100% à 90 jours. (Figure 7)

Enfin, après la libération complète de la drogue, à 90 jours, le stent DES Cre8 a retrouvé les caractéristiques du BMS Avantgarde à coating passif.

L'étude clinique randomisée NEXT a démontrée l'efficacité et la sécurité du stent Cre8 comparé au stent Taxus à un an. Le suivi de l'étude sera de 5 ans (10).

**Evolution du concept du stent permanent**

L'idéal est-il le stent totalement résorbable, libérant à terme la paroi artérielle de toute structure solide ?

La permanence de la structure métallique dans l'artère coronaire peut gêner le franchissement de branches collatérales, entrainer des phénomènes de cisaillement ou de mal apposition, compromettant la cicatrisation complète, la vasomotricité de l'artère et la fonction endothéliale. Ces éléments favoriseraient la progression de l'athérome.

Dans le but de supprimer ces effets délétères du à la présence du matériel étranger dans l'artère, les industriels développent depuis plusieurs années



Figure 5 : Etude LEADERS, Biomatix BES/ Cypher SES Thrombose tardive à 5ans. Taux de Thrombose définitive Tardive de 0 à 1an BES/SES 2%. Taux de Thrombose Très tardive de 1 à 5 ans.BES 0,66% / SES 2,5%

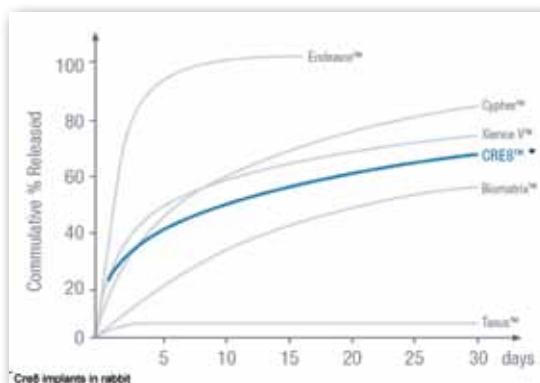


Figure 6 : Cinétique de libération de la drogue active Sirolimus du DES Cre8 à 30 jours.  
 - Pic de concentration de la drogue durant les premiers jours,  
 - 50% de l'éluion du limus est obtenue au 18è jour,  
 - 65%-70% de la drogue est libérée à 30 jours,  
 - L'éluion de la drogue est complète à 90 jours.

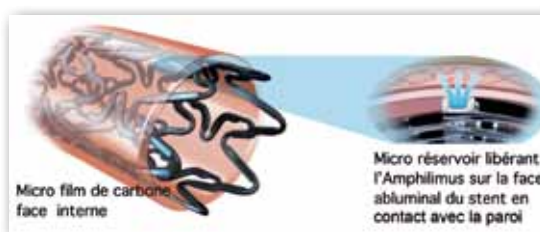


Figure 7 : Les Fonctions du DES Cre8 sans polymère

des structures de stent totalement absorbables. Mais il existe des contraintes physiologiques. L'étagage mécanique de l'artère par le stent doit être efficace au moins 4 mois pour lutter contre le retour élastique et le remodelage chronique qui cesse vers le quatrième mois après l'angioplastie. Le temps d'absorption d'un stent absorbable doit donc être quatre fois plus long car il perd sa force radiaire bien avant sa masse. La technologie du stent absorbable BVS (Abbott Vascular) repose sur une structure plastique conformable à l'artère mais peu extensible, constituée d'un réseau de mailles à base d'acide polylactique recouvert d'évérolimus à diffusion comparable à celle d'un DES classique. La structure du stent est vouée à disparaître totalement en 24 à 36 mois, restituant les caractéristiques physiologiques de l'artère et de l'endothélium. L'étude ABSORB2 compare le



stent BVS au stent Xience. Le taux de MACE est de 6,9%. Le suivi par OCT et échographie endocoronaire à 24 et 36 mois, montre que les mailles du stent, qui disparaissent progressivement, sont à 99% endothélialisées à 24 mois. La perte tardive à 24 mois régresse pour le BVS 0,27mm proche de celle du DES Xience 0,33mm à 24 mois.

Ce phénomène positif de la perte tardive du BVS s'explique après la résorption du stent, par un retour de la fonction endothéliale restituant la vasomotricité de l'artère (11,12).

Le suivi à 5 ans est nécessaire pour évaluer la valeur clinique de ce processus thérapeutique séduisant et très physiologique.

### 3) Peut-on agir sur l'efficacité et la sécurité la drogue active ?

La méta-analyse rapportée dans le Lancet en Avril 2012, par Palmerini, reprenant 49 études randomisées incluant plus de 50800 patients, nous fait observer qu'avec certains DES en alliage de chrome-cobalt recouverts d'évérolimus dit EES, on constate un taux de thromboses précoces (inférieur à 30 jours) et de thromboses tardives avérées (définition ARC), plus bas à un et deux ans, comparées aux stents nus BMS et aux DES de première génération (13).

Le même auteur a présenté à l'Euro PCR en Août 2012, une méta-analyse regroupant 4 études poolées (XIENCE V USA, SPIRIT V, SPIRIT WOMEN, et XIENCE V INDIA) de 10 615 patients, présentant des lésions complexes utilisant le stent chrome-cobalt à l'évérolimus EES. L'analyse retrouve un taux global de thrombose de stent (TS) de 0,68% à 12 mois sous DAAP. En cas d'interruption précoce de la DAAP dans les 3 premiers mois, le taux de TS est de 1,64% vs 0,68%. Par contre, parmi les 919 patients qui ont interrompu la DAAP après le troisième mois, il n'y a pas de sur-risque de TS comparés aux patients poursuivant la DAAP 12 mois. Il ressort de ces études qu'une DAAP courte de 3 mois n'augmente pas le risque de TS avec les stents à élution d'évérolimus EES de seconde génération. La tendance actuelle est de chercher à réduire la durée de la DAAP après implantation de DES afin de diminuer le risque de complications hémorragiques.

### Durée de la DAAP

La durée de la DAAP reste associée au choix du stent BMS ou DES et la question se pose toujours aujourd'hui dans certains types de lésions coronaires ou situations cliniques.

En effet, l'efficacité des DES de seconde génération comparés aux BMS dans les gros vaisseaux chez les patients non diabétiques, ne retrouve pas de différence significative en terme de revascularisation (TLR) du vaisseau cible à 36 mois entre BME et DES, Registre ONTARIO (14) et étude BASKET (15). Il y a donc encore des indications raisonnables d'implantations de BMS qui règlent le problème de la durée d'une DAAP limitée à un

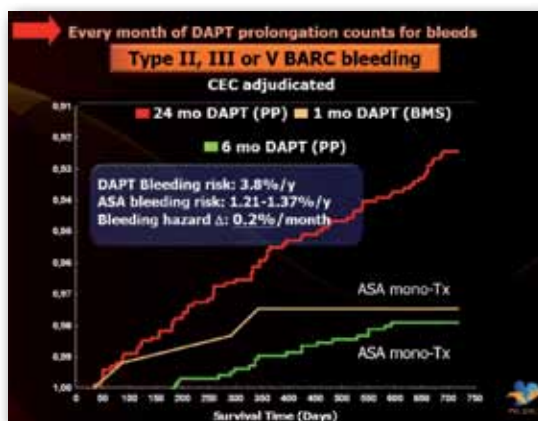


Figure 8 : Le risque hémorragique augmente en fonction de la durée de la DAAP

mois, sans compromettre l'efficacité et le résultat clinique pour le patient.

Concernant la sécurité des DES (TS et infarctus), dans l'étude randomisée BASKET PROVE (16) qui compare des DES à l'évérolimus et au sirolimus aux BMS dans des lésions de gros vaisseaux de diamètre supérieur à 3 mm, il n'est pas retrouvé de différence significative de TS avérée à 24 mois.

Dans l'étude EXAMINATION, la sécurité des DES a été montrée dans leur utilisation élargie au SCA qui classiquement, étaient réservées aux BMS (17). Il en est de même dans l'étude CONFORTABLE-AMI présentée à l'Euro PCR 2012, comptant 1161 patients randomisés 1/1, qui compare le BES à polymère biorésorbable, au BMS dans le SCA ST + traités par DAAP de 12 mois. A un an le taux de MACE est de 8,4% pour le BMS contre 4,3% pour le BES. Le taux de TS de 2,9% pour le BMS versus 0,9% pour le BES.

Les résultats de ces différentes études doivent nous aider à faire le choix du type de stent le plus adapté au patient, guidé par le contexte clinique et le risque hémorragique qui détermine la DAAP la plus adaptée.

### Qu'en est-il du risque hémorragique ?

Valgimigli, dans l'étude PRODIGY, étude ouverte multicentrique de 1200 patients randomisés à 30 jours, compare la durée longue 24 mois et courte 6 mois, de la DAAP. Les stents implantés sont de plusieurs types DES et BMS. L'analyse ne retrouve pas de différence entre événements ischémiques à 6 mois et 24 mois mais plus de saignements dans le groupe longue DAAP de 24 mois, comparé au groupe de DAAP courte de 6 mois (18). (Figure 8) L'étude randomisée WOEST a été présentée en hotline au congrès de l'ESC 2012 par W. Dewilde. Celle-ci compare la DAAP-AVK et une bithérapie Clopidogrel et AVK (sans aspirine), chez des patients ayant reçu un stent coronaire. A un an, les résultats montrent une nette diminution des accidents hémorragiques en faveur de la double thérapie Clopidogrel-AVK 19,5% comparé à la trithérapie (Aspirine, Clopidogrel, AVK) 44,9% et cela sans augmentation des accidents thrombo-

tiques, (infarctus thrombose de stent, AVC), dans les deux groupes (19). (Figure 9)

Les résultats de ces 2 études confirment la nécessité de réduire au minimum la durée de la DAAP. Plus courte sera la durée de la DAAP plus faible sera le risque de complications hémorragiques.

Rappelons que le risque hémorragique de l'aspirine seule est de 2 à 3% par an, comme pour les AVK, dont 0,5% d'hémorragie létale. Si l'on associe le clopidogrel ce risque est multiplié par 2. Des registres récents préconisent l'arrêt de la DAAP en toute sécurité au bout de 3 mois après l'implantation d'un stent chrome-cobalt à l'évérolimus EES, au lieu des 6 mois habituels. Les recommandations européennes nous rappellent que la DAAP est de 12 mois dans le SCA, quelque soit le type de stent, de 1 mois dans la cardiopathie chronique stable pour le stent nu BMS (I-A) et de 6 mois pour le DES (I-C), (20). Attendons les résultats des études randomisées pour confirmer la tendance actuelle qui nous incite à raccourcir la durée de la DAAP à 3 mois en cas d'utilisation d'un DES en dehors du SCA.

**Conclusion**

La qualité et la fiabilité des stents évoluent rapidement, améliorant constamment la sécurité et l'efficacité de ce moyen thérapeutique des lésions coronaires. Il persiste des indications pertinentes du BMS qui permet une DAAP de un mois extrêmement utile dans de nombreuses situations cliniques. Le dogme actuel du sur-risque de thrombose aiguë et tardive des DES de nouvelle génération comparé aux BMS et aux DES de première génération est remis en cause. L'évolution du BMS vers le DES à polymère biorésorbable ou de DES sans polymère est efficace avec un taux de TS très bas. Mais la présence constante du corps étranger que représente le stent dans l'artère a des effets délétères dans le temps. Pour éliminer ce risque, l'industrie développe une nouvelle génération de stents absorbables. Létayage temporaire de l'artère par une structure de maillage plastique, se résorbe en 2 à 3 ans, rendant à l'artère ces caractéristiques physiologiques. Les résultats cliniques du stent absorbable BVS sont proches des DES actuels. L'évaluation clinique du risque hémorragique doit guider la durée de la DAAP qui sera la plus courte possible, mais jamais inférieure à 3 mois après l'implantation d'un DES de seconde génération. Il ne faut pas oublier que le risque de thrombose du stent se fait majoritairement au cours des trois premiers mois.

critères	Triples thérapie : aspirine, clopidogrel, anticoagulant	Double thérapie :AVK, clopidogrel	p
Hémorragies totales	44,9 %	19,5 %	< 0,001
décès	6,4 %	2,8 %	0,027
IDM	4,7 %	3,3 %	0,382
revascularisation	6,8 %	7,3 %	0,876
AVC	2,9 %	1,1 %	0,128
Thrombose de stent	3,2 %	1,5 %	0,165

Figure 9 : Principaux résultats de l'étude WOEST

**Références**

- 1) Guidelines ACC/AHA 2011
- 2) Recommandations utilisation des stents ; Haute Autorité de Santé, Mars 2011
- 3) Morice MC, Serruys PW, Sousa et al. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent with a standard stent for coronary revascularization. N Engl J Med 2002; 346:1773-80
- 4) Titan2 versus Xience V. Multicentric international randomized Trial; Late breaking Trial Asia PCR Singapore 2012
- 5) Jimenez JM, Davies PF. Newly engineered stent strut design; Ann Biomed Eng 2009; 37:1483-94
- 6) Prati et al. Early vessel healing of the Avandgarde Cobalt-Chromium coronary stent: The OCT Garde OCT Study. Journal of Cardiovascular Medicine 2012, 13.
- 7) Danzi GB, Chevalier B, Urban P et al; Clinical performance of a drug-eluting stent with a biodegradable polymer in an unselected patient population: the NOBORI 2 study. NOBORI 2 Investigators. EuroIntervention. 2012 May 15; 8 (1):109-16.
- 8) Stefanini GG, Kalesan B, Serruys PW et al. Long-term clinical outcomes of biodegradable polymer biolimus-eluting stents versus durable polymer sirolimus-eluting stents in patients with coronary artery disease (LEADERS): 4 year follow-up of a randomised non-inferiority trial. The Lancet 2011; 378: 1940 - 1948.
- 9) Serruys PW, Etude LEADERS: Suivi à 5ans ; Présentation orale TCT Octobr 23th 2012.
- 10) Carrié D, Berland J, Verheye S, Hauptmann KE, Vrolix M, Violini R, Dibie A, Berti S, Maupas E, Antonucci D, Schofer J. A multicenter randomized trial comparing amphilimus- with paclitaxel-eluting stents in de novo native coronary artery lesions. J Am Coll Cardiol. 2012 Apr 10; 59(15):1371-6.
- 11) Diletti R, Serruys PW, Farooq V et al ABSORB II randomized controlled trial: a clinical evaluation to compare the safety, efficacy, and performance of the Absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold system against the XIENCE everolimus-eluting coronary stent system in the treatment of subjects with ischemic heart disease caused by de novo native coronary artery lesions: rationale and study design. Am Heart J. 2012 Nov; 164 (5):654-63.
- 12) Ormiston JA, Serruys PW, Onuma Y et al First serial assessment at 6 months and 2 years of the second generation of absorb everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffold: a multi-imaging modality study. Circ Cardiovasc Interv. 2012 Oct; 5(5):620-32.
- 13) Palmerini, M Leon, G Stone et al Stent thrombosis with drug-eluting and bare-metal stents: evidence from a comprehensive network meta-analysis. Publish online March 23, 2012 and Lancet April 2012; 7: 84
- 14) Tu JV, Bowen J, Chiu M, et al. Registre ONTARIO N Engl J Med 2007;357:1393-402
- 15) Pfisterer M, Brunner-La Rocca HP, Rickenbacher P, et al Etude BASKET Eur Heart J 2009;30:16-24.
- 16) Kaiser C, Galatius S, Erne P, et al BASKET PROVE N Engl J Med 2010;363:2310-
- 17) Sabaté M. Clinical evaluation of Xience-V in acute myocardial infarction; The EXAMINATION trial presentation, Congrès European Society of Cardiology; August 27-31, 2011; Paris, France
- 18) Valgimigli et al Short- versus long-term duration of dual-antiplatelet therapy after coronary stenting: a randomized multicenter trial. Etude PRODIGY ; Circulation 2012, 125 (16) 2015-2026
- 19) W. Dewilde, Etude WOEST, présentation hotline congrès ESC 28 Août 2012
- 20) Management of patient undergoing Coronary artery revascularization; Adapted from the November 2011 ACCF/AHA/SCIA Guideline for Percutaneous Coronary Intervention and 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery.



# Compte-rendu de l'assemblée générale du CNCH (22 novembre 2012)

Guy HANANIA

L'Assemblée Générale de notre Collège s'est déroulée lors des 18<sup>èmes</sup> Assises et a été marquée par le passage du témoin entre notre Président sortant, Michel HANSEN et notre président élu, Simon CATTAN. Leurs allocutions respectives ont témoigné de la continuité dont bénéficie notre Collège grâce à une équipe soudée, efficace et homogène.

**Michel HANSEN** a, en premier, fait le bilan de ses trois ans de présidence particulièrement riche dans tous les domaines : mise à jour des statuts, mise en place d'un bureau élargi et création de deux nouveaux groupes de réflexion (imagerie non invasive et soins de suite et de réadaptation), activité très soutenue dans le domaine de la recherche clinique. Notre Collège a installé son siège à la Maison du Cœur avec le soutien amical de la Société et de la Fédération Françaises de Cardiologie. La coopération avec ces deux structures nationales représentatives de notre spécialité s'est encore renforcée grâce à une coopération amicale avec leurs présidents successifs : le Collège est actuellement présent dans toutes les commissions et instances. De même d'autres partenariats se sont renforcés avec le CNCF. Le bilan financier est favorable (voir ci-dessous) et, maintenant, certifié par un cabinet d'expert. Notre revue *CARDIO H* a dégagé pour la première fois en 2011, puis en 2012 un bénéfice. Il en a chaleureusement remercié son rédacteur en chef (GH) qui a souhaité, au bout des six premières années de sa publication, se retirer. Il sera remplacé avantageusement par Jean-Jacques DUJARDIN à partir du prochain numéro. Il a aussi insisté sur deux points majeurs de son action : 1) la relance de Assises grâce à un multi-partenariat, efficace en termes de visibilité, de fréquentation et de résultat financier malgré le contexte économique actuel particulièrement morose 2) La publication du Livre Blanc qui s'est avéré être un vrai succès en termes d'image et de lobbying grâce à



Dr M. HANSEN et S. CATTAN

l'action déterminante de Simon CATTAN son successeur et toute l'équipe qui a travaillé avec lui. Pour finir il a rappelé les actions encore en œuvre et sur le point d'aboutir : site Internet propre, convention syndicale avec le SNAM. Il a exhorté, enfin, les collègues à être présents dans les régions à l'instar de l'Ile de France dont le Collège régional va être présidé par Bernard LIVAREK et de la Lorraine. A la fin de l'intervention de notre président sortant, l'assistance lui a témoigné de sa reconnaissance par une standing-ovation prolongée.

Auparavant **Loïc BELLE**, notre trésorier avait fait le point sur le bilan financier du Collège. Celui-ci reste favorable malgré des dépenses largement supérieures aux recettes en 2012. Au 19 Novembre 2012 le solde reste excédentaire malgré 168.823 euros de dépenses liées pour les 3/4 à la publication du Livre Blanc et à la TVA contre 99.365 euros de recettes (Assises, *CARDIO H*, Cotisations). Ensuite **Jean-Pierre MONASSIER** a rendu hommage au travail de Michel HANSEN pendant sa présidence marquée, en particulier par la parution du LIVRE BLANC dont lui-même avait lancé l'idée du temps de sa présidence, au début des années 2000 et que Simon CATTAN, épaulé par une équipe nombreuse et efficace a mené à bien.

**Simon CATTAN** qui prend la présidence du Collège pour les trois ans à venir a, lui aussi,

rendu hommage au travail de son prédécesseur et a tracé les grandes lignes de son action future qui s'inscrit dans la poursuite logique des actions déjà entreprises par son prédécesseur. La convention signée avec le SNAM-HP, principal syndicat de médecins praticiens hospitaliers, permettra au CNCH d'exprimer de façon plus visible les revendications spécifiques à l'exercice de cardiologie en milieu hospitalier. Michel HANSEN et lui-même seront présents au conseil d'administration du SNAM-HP, en tant que représentant de notre Collège afin de défendre les intérêts des cardiologues du secteur hospitalier public. Un nouveau site Internet verra le jour en 2013 dont les animateurs seront Pierre LEDDET (Haguenau) et Philippe GARCON (Saint-Joseph PARIS) avec bien sûr, toutes les bonnes volontés des cardiologues du CNCH.

Notre nouveau président a, par ailleurs, souhaité une représentation renforcée du CNCH tant au niveau régional que national, notamment dans les principales instances que sont la SFC, la FFC et l'HAS.

Il a rappelé que les services de cardiologie

des hôpitaux regroupés au sein du CNCH répondent parfaitement à la double nécessité : proximité et sécurité. Ceci passe par une meilleure répartition des autorisations de cardiologie afin d'obtenir des plateaux attractifs sur le plan professionnel et répondant aux besoins de la population. Les problématiques de la démographie médicale hospitalière cardiologique sont en ce moment particulièrement aiguës. Nos services doivent attirer nos futurs collègues. Cela passe par une meilleure attractivité du statut de PH et en particulier une meilleure rémunération des gardes et astreintes et une gouvernance de nos hôpitaux avec une meilleure évaluation des tarifs des GHS publics de cardiologie dont certains restent encore largement inférieurs aux tarifs des GHS du privé. Simon CATTAN a terminé en remerciant l'ensemble des anciens Présidents du CNCH : Jean Louis MEDWEDOVSKI, Guy HANANIA, Jean Jacques DUJARDIN, Jean-Pierre MONASSIER, Claude BARNAY et Michel HANSEN à qui il a rendu un hommage chaleureux.

## *Allocution de Messieurs les Présidents de la SFC et de la FFC*

Comme tous les ans, nos Assises ont bénéficié de la présence des Présidents de la Société Française de Cardiologie (Pr HAGÈGE) et de la Fédération Française de Cardiologie (Pr LE FEUVRE) dont les interventions sont résumées ci-dessous.

### **Allocution du Professeur Albert HAGÈGE**

Président de la Société Française de Cardiologie Cette année encore le **Professeur Albert HAGÈGE** est venu apporter à nos Assises le cordial soutien de la Société Française de Cardiologie. Il a dit combien, plus encore que par le passé, l'union de toutes les composantes de la cardiologie française est nécessaire pour affronter les difficultés qui nous attendent. La collaboration de notre Collège est très précieuse et la Société souhaite notre participation et notre soutien aux actions qu'elle envisage d'entreprendre dans les mois à venir.

Le Professeur HAGÈGE a évoqué le triple harcèlement des cardiologues : harcèlement administratif, politique et médiatique.



Pr A. HAGÈGE

Les structures administratives inventent toujours de nouveaux indicateurs dont le renseignement est de plus en plus chronophage mais ils exigent, dans le même temps, toujours plus d'activité. Le harcèlement politique n'a pas de couleur et ne date pas des élections récentes. Mais les dernières mesures envisagées concernant l'encadrement du financement des congrès fait planer une lourde menace sur leur organisation et par conséquent sur le dynamisme de la recherche clinique et les échanges



scientifiques entre professionnels.

Enfin, le harcèlement médiatique n'est pas en reste. Dans la triste affaire du Médiateur, les cardiologues se sont retrouvés sous le feu des critiques bien que le produit n'ait été prescrit que très marginalement par la profession. Quant au livre à scandales coécrit par deux confrères, il a jeté le trouble dans l'esprit de nombre de nos patients remettant en question le bien fondé des prescriptions de leur cardiologue, par leur critique sans nuance de l'utilisation des statines. Pourtant de grandes et multiples études scientifiques internationales en ont démontré depuis de nombreuses années le bénéfice en termes d'amélioration du pronostic des nos patients coronariens. De plus en mettant en cause pour des raisons économiques, l'association à l'aspirine des nouvelles molécules antiagrégantes, ces auteurs ont pris le risque de provoquer des arrêts intempestifs de traitements associatifs avec les conséquences catastrophiques qui pourraient en découler.

Oui les temps sont durs pour la cardiologie et l'union de tous est nécessaire. Le message du Professeur HAGÈGE est bien passé et le Collège est à l'unisson de ces préoccupations légitimes.

### **Allocution du Professeur Claude LE FEUVRE Président de la Fédération Française de CAR- DIOLOGIE**

Le **Professeur Claude LE FEUVRE** par sa présence prolongée au cours de nos Assises a témoigné de l'intérêt qu'il portait à nos travaux. Au cours de son allocution, il nous a transmis le salut amical de la Fédération. Il nous dit combien la lecture de notre Livre Blanc l'avait intéressé et l'avait conforté dans son appréciation de la place déterminante des structures hospitalières réunies au sein de notre Collège, qui assurent près des deux tiers des hospitalisations cardiologiques en France.

Il nous a détaillé les cinq axes à travers lesquels se déploie l'activité de la Fédération :

**PRÉVENTION**, en sensibilisant les patients auxquels sont fournis des brochures et des cartes de suivi (hypertension artérielle, antiagrégants plaquettaires etc.)

**RECHERCHE** en promouvant la recherche clinique et en l'aidant financièrement. Cette année la Fédération consacre un million et demi d'euros à la recherche. Il encourage, d'ailleurs les



Pr C. LE FEUVRE

praticiens hospitaliers de nos hôpitaux, à la recherche d'un financement, à regarder les appels d'offre de la FFC et à soumettre leur projet à la Commission qui se réunira fin Juin 2013.

**RÉADAPTATION** dans le cadre d'un partenariat avec les structures de phase 3 qui sont amenées à prendre en charge précocement les patients à la sortie de leur hospitalisation après un épisode aigu. Par la suite les Clubs Cœur et Santé sont demandeurs de parrains que peuvent être les praticiens de nos hôpitaux.

**FORMATION** aux gestes qui sauvent. Si la diffusion des défibrillateurs dans les lieux publics a connu un succès considérable (700 à 70.000 en quelques années), la formation du public (et des proches des coronariens) aux gestes qui sauvent, a pris du retard par rapport à nos voisins.

**PLAN CŒUR.** Cette démarche commune à laquelle le CNCH participe activement et financièrement, a été lancée en 2009. Une première Table Ronde réunissant 23 parties prenantes s'est déroulée au Ministère de la Santé en 2010 et a dénombré une vingtaine de projets parmi lesquels on peut citer les Urgences cardiovasculaires et les Cardiopathies de la femme. Une deuxième Table Ronde s'est tenue en 2011 et parmi les objectifs a été retenu le lancement des états généraux et la rédaction d'un Livre blanc qui sera remis aux différents ministères concernés pour obtenir un PLAN CŒUR.

Pour finir le Professeur LE FEUVRE s'est félicité de l'excellence des relations qu'il a pu entretenir avec notre Président Michel HANSSEN. Il a souhaité à son successeur Simon CATTAN auquel le lie une amitié ancienne, beaucoup de succès dans ses nouvelles fonctions.

# Les génériques : que faut-il en penser ?



Pr Y. JUILLIERE

Yves JUILLIÈRE<sup>1</sup> et Frédérique CLAUDOT<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Yves Juillière est Professeur des Universités en Cardiologie et Maladies Vasculaires à la Faculté de Médecine de Nancy et Expert de Cardiologie près la Cour d'Appel de Nancy. [y.juilliere@chu-nancy.fr](mailto:y.juilliere@chu-nancy.fr)

<sup>2</sup> Frédérique Claudot est Avocat au Barreau de Nancy, Assistant universitaire de Médecine légale à la Faculté de Médecine de Nancy, Responsable des affaires juridiques du CHU de Nancy. [f.claudot@chu-nancy.fr](mailto:f.claudot@chu-nancy.fr)

## Conflits d'intérêts

**Yves Juillière** déclare collaborer ou avoir collaboré avec l'ensemble des laboratoires de l'industrie pharmaceutique en assurant des participations à des séances d'enseignement post-universitaire, des colloques régionaux ou nationaux. Il collabore ou a collaboré plus particulièrement avec les laboratoires Astra-Zeneca, Sanofi-Aventis, Bristol-Myers-Squibb, Novartis, Ménarini et Medtronic dans le cadre de groupes d'experts ou en tant que coordinateur national pour des études multicentriques. Il est également expert auprès de l'AFS-SAPS pour les médicaments cardiovasculaires.

**Frédérique Claudot** déclare avoir collaboré avec les laboratoires Medapharma, Medtronic et Novartis pour des participations à des séances d'enseignement post-universitaire.

La médecine a fait d'énormes progrès au cours des 20 dernières années, notamment dans le domaine de la cardiologie. La mortalité cardiovasculaire n'est plus la première cause de mortalité en France (1). Ce succès est le fait de multiples facteurs au premier rang desquels on trouve la prise en charge des facteurs de risque mais aussi les prescriptions médicamenteuses. La médecine basée sur les preuves (« evidence-based medicine ») apportées par les résultats de grands essais cliniques ayant démontré la diminution de la mortalité et/ou de la morbidité grâce à de nouvelles classes thérapeutiques médicamenteuses a offert au clinicien une véritable efficacité thérapeutique, non seulement immédiatement mais également à long terme (2). Toutefois, cette efficacité a un coût qui s'avère extrêmement élevé pour les organismes de santé, les médicaments étant onéreux et prescrits à des patients qui vivent plus longtemps. C'est dans ce contexte économique que s'est développé et généralisé le principe de la prescription générique, initialement envisagée pour les pays pauvres mais qui s'est rapidement étendue aux pays développés.

## Bénéfices attendus de la prescription générique

Le seul bénéfice attendu d'une prescription de générique est financier. Généralement, le prix

du générique est en moyenne inférieur de 40% à celui des médicaments de marque. Les génériques ont permis d'économiser 1 milliard d'euros en 2006 puis en 2007 sur le remboursement des médicaments. Les cliniciens peuvent ainsi participer à l'effort des organismes de sécurité sociale pour lutter contre les dépenses de santé.

Il y a toutefois deux bémols à apporter à ce type de prescription. Le premier bémol porte sur la substitution. Afin de favoriser la prescription des génériques, la politique de maîtrise des dépenses de santé a incité les pharmaciens à utiliser largement le droit de substitution dont ils bénéficient. Ainsi, le pharmacien peut substituer la spécialité prescrite par une spécialité du même groupe générique, à condition toutefois que le prescripteur n'ait pas exclu cette possibilité, pour des raisons particulières tenant au patient, par une mention manuscrite « non substituable ». Mais surtout, il peut également substituer des médicaments génériques entre eux, à conditions qu'ils appartiennent à un même groupe générique. Lorsqu'on substitue un générique à un princeps, on peut comprendre que cela revienne effectivement moins cher pour l'Assurance Maladie en terme de dépense immédiate, mais la légitimité de la substitution de deux génériques entre eux est plus difficile à comprendre en terme d'économie. Cela est dû au fait que le prix du générique substituable par le pharmacien ne doit pas entraîner une dépense supplémentaire supérieure à la dépense qu'aurait entraînée la délivrance de la spécialité générique la plus chère du même groupe. Le prix de référence n'est pas le moins cher mais le plus cher. Les critères de substitution portent alors sur des critères purement commerciaux.

Le second bémol est lié au fait que le chiffre avancé en matière d'économie financière liée aux génériques ne prend en compte que le remboursement du médicament. Il ne tient pas compte des frais qui pourraient être liés à des effets délétères de la prescription générique (3). Cette économie est très probablement largement à pondérer pour peu qu'elle demeure effectivement dans la case bénéfice après une réelle enquête de santé publique et une évaluation économique précise du rapport bénéfices/risques (4).



## Effets délétères de la prescription générique

Le générique est défini comme étant la copie identique ou équivalente du produit princeps. Parmi les trois types de génériques (5), seul le générique « copie » associant même molécule, même quantité, même forme galénique, même excipient et souvent même fabricant, ne pose aucun problème si ce n'est les mêmes effets secondaires que le produit princeps. Il n'en va pas de même pour le générique « essentiellement similaire » où l'excipient change, et pour le générique « assimilable » où l'ensemble des constituants (forme galénique, excipient et forme chimique du principe actif) peut être modifié. On peut alors rencontrer plusieurs types de problèmes délétères.

### 1. Inefficacité partielle (marge thérapeutique étroite et sous-dosage)

Pour être autorisé à la vente, le générique doit être « bioéquivalent » au médicament princeps. La bioéquivalence est l'équivalence des biodisponibilités des médicaments comparés. La biodisponibilité se caractérise par la mesure de la vitesse et de l'intensité de l'absorption corporelle à partir d'une galénique, d'un produit actif ou d'une fraction thérapeutique d'un médicament. Pour établir une bioéquivalence, il est nécessaire de réaliser une étude de pharmacocinétique en mesurant la concentration sérique maximale (C<sub>max</sub>), le temps nécessaire à l'obtention de la concentration maximale (T<sub>max</sub>), et l'aire sous la courbe basée sur la concentration sérique en fonction du temps (AUC). Des variations sont tolérées dans les intervalles de confiance de ces paramètres dans des limites (-20% et +25%) définies par les autorités de santé (6).

Ces variations tolérées peuvent être la source de toxicité ou de perte d'efficacité. C'est surtout le cas des médicaments à marge thérapeutique étroite tels que les anti-épileptiques. Il existe un risque élevé de sortir de cette marge pour des variations très faibles de concentration sérique, occasionnant alors une perte d'efficacité avec par exemple, dans le cas des anti-épileptiques, la survenue de crise convulsive (7,8).

D'autre part, une bioéquivalence obtenue à partir d'un petit groupe de volontaires sains ne permet pas avec certitude de présager du maintien d'une efficacité au long cours dans le cadre d'un traitement chronique chez un patient. Il est de plus reconnu qu'il est difficile d'obtenir des médicaments identiques d'un point de vue pharmacologique technologique (9). Les recommandations internationales dans le domaine de la cardiologie imposent la prescription de certaines classes médicamenteuses pour réduire la morbi-mortalité dans diverses pathologies telles que l'infarctus du myocarde ou l'insuffisance cardiaque. Mais il est également nécessaire d'obtenir des concentrations maximales puisque l'efficacité au long cours est souvent dose-dépendante (10,11). De ce fait, une concentration sérique maintenue à la limite inférieure d'une bioéquivalence validée pour un traitement chronique peut, peut-être, conduire à une perte de chance à long terme sans que celle-ci soit évaluable et surtout prévisible, le critère d'inef-

ficacité (la mort ou la ré-hospitalisation) étant bien difficile à attribuer, en cas de survenue, à l'utilisation du générique. Une méta-analyse a porté sur les traitements à visée cardiovasculaire (12) et leur comparaison aux génériques. La conclusion est qu'il n'y a pas d'élément laissant penser que les génériques sont moins efficaces que les médicaments princeps. Toutefois, pour arriver à cette conclusion, après avoir individualisé 47 études dont 38 randomisées, les auteurs regroupaient 30 études comparatives, testant 8 classes médicamenteuses (de 1 à 10 études par classe), très différentes les unes des autres (diurétiques, bêtabloquants, calcium bloquants, antiplaquettaires, IEC, statines, alpha-bloquants, anticoagulants) pour un total de 837 patients avec une variation de 23 à 242 patients par étude. Le petit nombre d'études concernées pour un faible nombre final de patients prenant en compte des classes médicamenteuses très différentes, rend cette méta-analyse très discutable, peut-être pas méthodologiquement mais en ce qui concerne le message qu'elle souhaite véhiculer.

### 2. Effets secondaires

Les médicaments génériques ont les mêmes effets secondaires que les médicaments princeps. Mais ils peuvent en développer d'autres.

L'excipient peut être un excipient dit « à effet notoire », c'est-à-dire qu'il peut induire des effets secondaires propres, la plupart du temps banaux, souvent d'ordre digestif. Mais il peut s'agir d'autres effets, par exemple allergiques (13) ou dermatologiques (14) qui parfois peuvent s'avérer graves. Et il est très difficile d'en connaître la liste car il existe de très nombreux excipients pour un même produit actif.

On y associera les interactions qui peuvent également exister entre l'agent de cohésion parfois utilisé pour stabiliser l'association de l'excipient avec le produit chimique, et qui peut induire des effets secondaires, parfois simplement du fait d'une incompatibilité avec l'excipient et non le principe actif.

### 3. Effets liés à la prescription

La prescription de génériques engendre des problèmes collatéraux, la plupart du temps observés chez le sujet âgé. Des variations d'efficacité sont bien connues avec les médicaments génériques qui ne doivent garantir, pour être commercialisés, qu'une biodisponibilité similaire à la forme princeps dans une marge de manœuvre prédéfinie. Les études de bioéquivalence sont réalisées dans les conditions les plus simples : sujets jeunes, souvent masculins, indemnes de toute pathologie (15). Or, en pratique clinique, la prescription concerne souvent une toute autre population : patients âgés, souvent féminins, souffrant non seulement de la pathologie à l'origine de la prescription mais aussi de plusieurs autres pathologies induisant une poly-médication qui va générer un risque d'interaction médicamenteuse avec le générique (16,17). L'utilisation en pathologie et les associations médicamenteuses n'ont alors jamais fait l'objet d'études antérieures avec le générique

et notamment avec sa nouvelle galénique ou son nouvel excipient. Ainsi, certains génériques du Vérapamil peuvent entraîner des variations très importantes de pharmacocinétique chez les sujets âgés par rapport aux sujets jeunes avec à la clé, un risque accru d'effets secondaires, dans ce cas potentiellement à risque de torsade de pointe par allongement de l'espace QT (18). D'autres exemples existent avec des antibiotiques tels que la Vancomycine (19) ou la Teicoplanine (20) montrant que l'équivalence pharmacologique n'implique pas toujours une équivalence thérapeutique. Toutefois, dans le cadre d'une pathologie aigüe, l'inefficacité clinique permet de rectifier rapidement le tir. Ce qui est loin d'être le cas dans la prise en charge au long cours d'une pathologie chronique où l'on cherche surtout à réduire la mortalité.

Enfin, il ne faut pas oublier les effets collatéraux liés à la substitution de génériques par les pharmaciens. Les patients atteints de pathologie chronique, souvent âgés, habitués à recevoir un médicament, se trouvent perdus face à une modification compliquant le nom du médicament, et parfois face à plusieurs substitutions au sein d'une même liste de médicaments la plupart du temps assez longue. Des complications auxquelles on peut s'attendre avec ces pratiques peuvent survenir : erreurs de prises médicamenteuses, altération de l'observance, mélange de plusieurs produits identiques mais que les patients n'identifient pas, etc... Le corollaire de cela se traduit au final par des frais médicaux supplémentaires voire des hospitalisations avec un excès de coût facilement imaginable. Les informations que les patients sont en droit d'attendre sont parfois assez sommaires pour peu qu'elles soient bien fournies au patient lui-même et non à une personne de confiance qui viendrait chercher les médicaments pour un patient handicapé dans ses déplacements qui de ce fait, n'aurait plus l'occasion d'exprimer son libre choix face à cette substitution.

### Conclusion

Les génériques représentent une des pierres angulaires sur lesquelles est construite notre économie de santé et leur prescription est basée sur le principe de substitution. La confiance que doivent leur accorder les cliniciens est battue en brèche par un ensemble d'effets collatéraux mal maîtrisés, ce qui conduit les cliniciens à refuser d'utiliser un médicament générique en première intention pour eux-mêmes ou pour leur famille dans 25% des cas (21). Afin d'éviter ces problèmes, le médecin pourrait décider de prescrire le générique copie exacte du produit princeps. Malheureusement, la possibilité donnée au pharmacien d'attribuer un autre générique, parfois plus coûteux, rend complètement caduque la tentative du clinicien. Seule une modification de la réglementation pourrait permettre de lutter contre la réticence bien compréhensible des cliniciens et de leurs patients face à ces médicaments génériques, réticence reconnue récemment par l'Académie de Médecine (22).

### Références

1. Aouba A, Péquignot F, Le Toullec A, Jouglu E. Les causes médicales de décès en France en 2004 et leur évolution 1980-2004. *BEH* 2007; 35-36: 308-14.
2. Etat de santé de la population en France – Indicateurs associés à la loi relative à la politique de Santé publique. Objectif 73 : Maladies cardiovasculaires – Insuffisance cardiaque. Rapport 2007; 208-11.
3. Heaney DC, Sander JW. Antiepileptic drugs: generic versus branded treatments. *Lancet Neurol* 2007; 6: 465-8.
4. Borgherini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003; 25: 1578-92.
5. Laroche ML, Crepin S, Merle L. Pharmacovigilance des médicaments génériques et apparentés. *Lettre du Pharmacologue* 2005; 19: 87-94.
6. US department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research, Office of Pharmaceutical Science, Office of Generic Drugs. Approved drug products with therapeutic equivalence evaluations. 2007 (27th ed.). Available at: <http://www.fda.gov/cder/orange/obannual.pdf>. Accessed March 4, 2007.
7. Tothfalusi L, Speidl S, Endrenyi L. Exposure-response analysis reveals that clinically important toxicity difference can exist between bioequivalent carbamazepine tablets. *Br J Clin Pharmacol* 2007; 65: 110-2.
8. Berg MJ, Gross RA, Tomaszewski KJ, Zingaro WM, Haskins LS. Generic substitution in the treatment of epilepsy. Case evidence of breakthrough seizures. *Neurology* 2008; 71: 525-30.
9. Genazzani AA, Pattarino F. Difficulties in the production of identical drug products from a pharmaceutical technology viewpoint. *Drugs RD* 2008; 9: 65-72.
10. Bristow MR, Gilbert EM, Abraham WT et al. Carvedilol produces dose-related improvements in left ventricular function in survival in subjects with chronic heart failure. *Circulation* 1996; 94: 2807-16.
11. Packer M, Poole-Wilson PA, Armstrong PW et al, on behalf of the ATLAS Study Group. Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. *Circulation* 1999; 100: 2312-8.
12. Kesselheim AS, Misono AS, Lee JL et al. Clinical evidence of generic and brand-name drugs used in cardiovascular disease. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 2514-26.
13. Duenas-Laita A, Pineda F, Armentia A. Hypersensitivity to generic drugs with soybean oil. *N Engl J Med* 2009; 361: 1317-8 (letter).
14. Meissner M, Kaufmann R. Annular leukocytoclastic vasculitis after the administration of an amlodipine generic. *J Eur Acad Derm Vener* 2009; 23: 238-9 (letter).
15. Crawford P, Feely M, Guberman A, Kramer G. Are there potential problems with generic substitution of antiepileptic drugs? *Seizure* 2006; 15: 165-76.
16. Banahan BF, Kolassa EM. A physician survey on generic drugs and substitution of critical dose medications. *Arch Intern Med* 1997; 157: 2080-8.
17. Meyer MC, Straughn AB. Biopharmaceutical factors in seizure control and drug toxicity. *Am J Hosp Pharm* 1993; 50(12 suppl): S17-S22.
18. Carter BL, Noyes MA, Demmler RW. Differences in serum concentrations of and responses to generic verapamil in the elderly. *Pharmacotherapy* 1993; 13: 359-68.
19. Vesga O, Agudelo M, Salazar BE, Rodriguez CA, Zuluaga AF. Generic vancomycin products fail in vivo despite being pharmaceutical equivalents of the innovator. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54: 3271-9.
20. Fujimura S, Fuse K, Takane H, et al. Antibacterial effect of brand-name teicoplanin (Targocid) and generic products against clinical isolates of methicillin-resistant staphylococcus aureus. *J Infect Chemother* 2011; 17: 30-3.
21. Schrank WK, Liberman JM, Fischer MA et al. Physician perception about generic drugs. *Ann Pharmacother* 2011; 4: 31-80.
22. Académie Nationale de Médecine. Place des génériques dans la prescription. Février 2012; <http://www.academie-medicine.fr/detailPublication.cfm?idRub=26&idLigne=2288>



# Rapidité, efficacité, sécurité : comment optimiser les anti-thrombotiques pour les patients avec SCA ?

## Symposium The Medicines Company



André MARQUAND

### Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)

Sous la direction de Loïc Belle (Annecy) et M. Angioi (Nancy)

**Ludovic Drouet (CHU Lariboisière, Paris) a traité : « Intérêt d'un inhibiteur direct de la thrombine, de l'anticoagulation à l'activation plaquettaire »**

L'inhibition directe de la thrombine comme alternative bénéfique à l'association HNF + anti-GP IIb/IIIa lors de la revascularisation en urgence des SCA ST+ a été documentée dès 2008 (essai HORIZONS-AMI, Gregg W. Stone et al. N Engl J Med 2008 ; 358 : 2218-30 et Éditorial par David A. Morrow, pp 2280-2) : réduction de la mortalité cardiaque de 38% à 30 jours ( $p = 0.03$ ) sans impact sur les autres paramètres. Les hémorragies majeures ont été réduites de 40%, les thrombopénies. Le bénéfice s'est maintenu à 3 ans avec une mortalité toutes causes réduite de 25% ( $p = 0.03$ ) ; ainsi, l'utilisation de Bivalirudine permet de sauver 18 vies à 3 ans avec un bénéfice supplémentaire dans le groupe avec stents actifs (Stone GW et al. Lancet 2011 ; 377 : 2193-204).

En effet, les deux approches inhibent efficacement l'ischémie mais la Bivalirudine s'accompagne d'un taux de complications hémorragiques bien moindre dans ce contexte d'intervention instrumentale en phase aiguë qui est devenu le gold standard et a rejeté la thrombolyse dans l'histoire de la médecine du fait d'un taux bien moindre de récurrences ischémiques, d'IDM et d'AVC. L'intervention, dans ces cas à risque élevé en raison d'une activation importante des phénomènes thrombotiques, nécessite une approche pharmacologique agressive. Cette approche, initialement dévolue à l'association HNF-anti-GP IIb/IIIa, a amené à rechercher des stratégies moins génératrices de complications hémorragiques.

La Bivalirudine est un dérivé synthétique de l'hirudine, anti-thrombotique extrait de la sangsue. Il a été montré que pour un effet anti-thrombotique similaire, elle réduit le taux d'hémorragies majeures, mineures et de thrombopénies, comme dans REPLACE-2 (Lincoff AM et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous

coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial JAMA 2003; 289: 853-63), HORIZONS-AMI. Son association aux antiplaquettaires modernes comme le prasugrel semble particulièrement intéressante. Les registres (Rassen JA et al. Safety and effectiveness of bivalirudin in routine care of patients undergoing percutaneous coronary intervention. Eur Heart J 2010; 31: 561-72

11 Stone GW, Grines CL, Cox DA, et al.) confirment « dans la vraie vie » une réduction de 33% des transfusions et de 49% de la mortalité sous Bivalirudine.

L'intervention de la thrombine est la clé de plusieurs processus délétères : outre l'activation continue des processus de coagulation, il y a l'activation plaquettaire, et l'inflammation. En ciblant l'action de la thrombine, la Bivalirudine s'oppose à ces processus générateurs de lourdes complications dans le SCA.

**Laurent Jacquemin (Mulhouse) a traité « Des essais cliniques aux recommandations : quels antithrombotiques choisir ? »**

Une analyse de l'essai HORIZONS-AMI montre que le groupe Bivalirudine est nettement avantage comparativement au groupe HNF-GPI : le taux d'événements adhésifs à 30 jours descend même à 3.9% lors de l'abord radial (6.1% en fémoral) ( $p = 0.0003$ ) contre respectivement 9.8 et 13.4%. Le bénéfice est surtout lié à un taux très inférieur d'hémorragies ( $p < 0.0001$ ).

Les recommandations ESC 2011 ont tenu à stratifier les SCA à risque ischémique  $\geq 1$  en fonction du risque hémorragique (selon CRUSADE 2009) ; ainsi, lorsque ce risque est  $\geq 50$ , le ramassage des SCA par les SAMU/SMUR doit utiliser la Bivalirudine 0.1 mg/kg puis 0.25 mg/kg.h et la coronarographie doit se faire avant la 24e heure. Si le score est  $< 50$ , on peut proposer Enoxaparine + GPI et coronarographie dans les 48 heures.

Puis, Loïc Belle et M. Angioi ont présenté des cas cliniques.

Ainsi, grâce aux études cliniques, les recommandations ont permis d'isoler un groupe de patients pris en charge pour SCA à risque à la fois ischémique et hémorragique pouvant tirer un bénéfice majeur de la Bivalirudine.

# Prévention des AVC en cas de fibrillation atriale : quelle stratégie pour quel patient ?

## Symposium BMS/Pfizer



Dr W. AMARA

Dr Walid AMARA, Unité de rythmologie.  
GHI Le Raincy-Montfermeil

Au cours de ce symposium, le Pr Ariel COHEN (Paris), le Dr François DIEVART (Dunkerque) et le Dr Walid AMARA (Le Raincy-Montfermeil) ont évoqué l'évaluation du risque thromboembolique et hémorragique des patients en FA, les enseignements à tirer des études concernant les nouveaux anticoagulants et des choix des stratégies dans le traitement des patients en FA.

Le rôle de l'anticoagulation a été rappelé. Concernant les AVK, leur fenêtre thérapeutique est étroite avec de nombreuses interactions médicamenteuses et alimentaires. Un INR inférieur à 2 est associé à une augmentation du risque ischémique alors qu'un INR > 3 est associé à une augmentation du risque hémorragique. Les patients ayant un contrôle erratique de l'INR ou intolérants aux AVK sont souvent mis sous aspirine mais avec une efficacité moindre en comparaison aux antivitamines K. Les nouveaux anticoagulants ont l'avantage de ne pas nécessiter de monitoring avec de faibles interactions médicamenteuses et alimentaires. Quelque soit le nouvel anticoagulant étudié, le taux d'hémorragie intracrânienne est inférieur aux antivitamines K. Ces nouvelles thérapeutiques pourraient être utiles chez ces patients ayant une indication d'anticoagulation.

A noter qu'à peine la moitié des patients ayant une indication aux anticoagulants, ne les reçoivent en pratique.

Ainsi, le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc est repris et réaffirmé dans les recommandations mais son interprétation est relativisée. Les patients de moins de 65 ans sans facteur de risque n'ont pas d'indication aux anticoagulants. Ils ne devraient même pas recevoir d'antiagrégants. Par contre, pour les femmes de moins de 65 ans sans autre facteur que le sexe féminin, soit un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, le risque d'AVC est faible et il faut envisager, là aussi, de ne pas administrer de traitement anticoagulant (indication de classe II a).

Chez les patients ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 2 ou plus, les anticoagulants sont in-

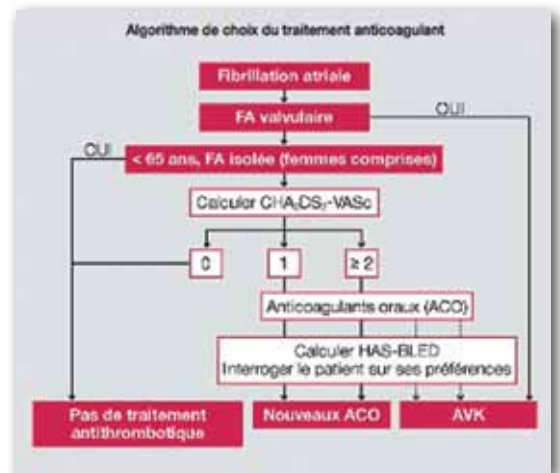


Figure 1 : Traitement anticoagulant selon le score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc

diqués en classe I que ce soit pour les AVK, le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban.

Chez les patients ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, les anticoagulants sont indiqués en classe II a que ce soit pour les AVK, le dabigatran, le rivaroxaban ou l'apixaban. L'évaluation du risque hémorragique et les préférences du patient devront être évaluées attentivement.

L'utilisation du score HASBLED est également encouragée pour évaluer le risque hémorragique. Un score HASBLED de 3 ou plus indique un risque hémorragique élevé, mais n'exclue pas l'utilisation d'un anticoagulant. Cependant, en cas d'utilisation d'un des nouveaux anticoagulants, les faibles doses doivent être privilégiées.

Les recommandations ont souligné que les nouveaux anticoagulants constituent la meilleure option de traitement anticoagulant chez les patients ayant une FA non valvulaire et ayant un score CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc de 1, 2 ou plus. L'utilisation des antivitamines K est considérée comme une option alternative (classe II a).

L'algorithme concernant le traitement anticoagulant est rappelé à la figure 1.



Les études ont montré la supériorité des anticoagulants sur les antiagrégants et la supériorité des nouveaux anticoagulants sur les anti-vitamines K (figure 2).

Les nouveaux anticoagulants ont l'assurance de remplacer les antivitamines K pour une grande proportion des patients en FA. Cependant, l'intérêt de switcher les patients sous AVK équilibrés avec des TTR > 70% et bien surveillés apparaît moins certain.

Certaines populations ne doivent pas être switchées telles que les insuffisants rénaux.

Les nouveaux anticoagulants doivent être utilisés dans le cadre de leur AMM respectives, des résultats des études randomisées, en cas de FA non valvulaire avec au moins un facteur de risque thromboembolique et pas de contre-indications aux anticoagulants.

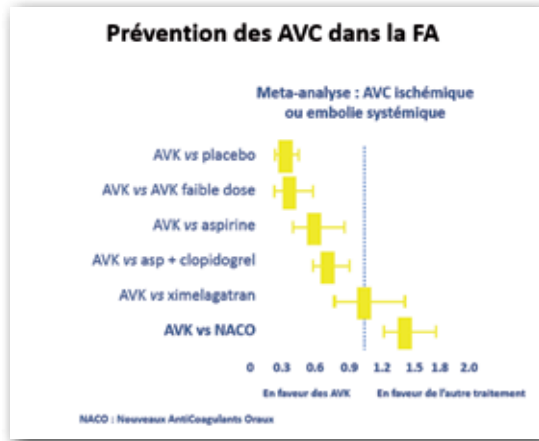


Figure 2 : Méta-analyse des essais sur les anticoagulants dans la FA

Des nouveaux reflexes sont cependant nécessaires : il faut prendre en compte l'âge du patient, le poids, la clairance de la créatinine, l'équilibre du traitement et le risque hémorragique.

# *Les nouveaux anticoagulants oraux doivent remplacer les AVK en cas d'INR instable chez un patient en FA. Une évidence ?*



P. ATTALI

Pierre ATTALI, Pôle Cardiovasculaire,  
Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Les nouveaux anticoagulants oraux (NACO) sont au moins aussi efficaces et sûrs que la warfarine dans la prévention des AVC ischémiques et des embolies systémiques chez les patients en FA non valvulaire avec un risque thrombo-embolique augmenté. Des méta-analyses suggèrent même que les NACO sont associés à une réduction significative des taux d'AVC et d'embolies systémiques (OR 0,85 IC 0,74-0,99), d'AVC hémorragiques (OR 0,44 IC 0,32-0,62) et de saignements majeurs (OR 0,86 IC 0,75-0,99), lorsqu'ils sont comparés à la warfarine chez les patients avec un antécédent d'AVC/AIT [1].

Comme ils ne nécessitent pas de contrôle de la coagulation en routine et du fait de leurs très faibles interactions médicamenteuses et alimentaires, les NACO sont pratiques d'utilisation et surtout d'un grand bénéfice en termes de santé publique chez les patients qui autrement auraient refusé de prendre un AVK : dans un registre suédois, seulement 55 % des patients les recevaient [2], et dans une autre étude, à peine 45 % des patients ont continué de prendre la Warfarine 24 mois après leur sortie de l'hôpital [3].

Les dernières recommandations de l'AHA/ASA 2012 [4] préconisent que la Warfarine (I A), le Dabigatran (I B), l'Apixaban (I B) et le Rivaroxaban (IIa B) sont tous indiqués pour la prévention des AVC chez les patients avec une FA non valvulaire. Elles proposent également que la sélection de l'anticoagulant soit individualisée, et en particulier chez le patient sous Warfarine sur la base de la stabilité de l'INR.

**Ainsi, chez les patients déjà sous traitement par AVK, parfois de longue date et déjà habitués à les gérer après avoir reçu une éducation thérapeutique, faut-il envisager un relais systématique vers un NACO quand l'INR est instable ?**

## **Une instabilité de l'INR augmente le risque d'événements indésirables**

Depuis plus de 20 ans, il a été montré que le risque d'AVC et d'hémorragies majeures augmente exponentiellement quand l'INR est en dehors de la zone cible thérapeutique relativement étroite (entre 2 et 3) [5, 6]. Ceci a été confirmé dans des essais bien conduits, comme par exemple dans les études SPOR-TIF III et V. Le groupe des patients avec le plus mauvais contrôle de l'INR avait davantage d'AVC et d'embolies systémiques, de saignements majeurs et de décès toutes causes [7]. Dans les trois grands essais pivots avec les NACO (RE-LY avec le Dabigatran, ROCKET AF avec le Rivaroxaban et ARISTOTLE avec l'Apixaban), chez les patients inclus dans les bras AVK, a été constatée la même corrélation entre INR instable et le plus grand nombre d'effets indésirables.

Dans l'étude RE-LY, par exemple, a été observée une interaction significative entre la qualité de l'anticoagulation et les effets du Dabigatran 150 mg et 110 mg par rapport à la Warfarine sur le critère composite de tous les événements CV et la mortalité totale avec une réduction des événements lorsque l'INR était instable, et des taux similaires quand l'INR était plus stable [8].



### Une instabilité de l'INR augmente particulièrement le risque absolu d'hémorragies intracérébrales

Quelle que soit la qualité du contrôle de l'INR, une importante raison de favoriser le relais des AVK vers les NACO est leur moindre risque de saignement intracérébral [9-11]. Un mécanisme possible pour expliquer ce moindre risque sous NACO d'hémorragies intracérébrales fait intervenir l'interaction du facteur tissulaire cérébral avec le facteur VII activé, ce dernier étant inhibé par la Warfarine mais non par les NACO [12]. Le risque absolu d'hémorragie intracérébrale dans le bras Warfarine des trois essais cliniques avec les NACO, était entre 4 et 8 évènements pour 1000 patients par an. Si l'on extrapole ces chiffres à la « vie réelle », le nombre de patients à traiter par un NACO pour éviter une hémorragie intracérébrale serait situé entre 250 et 500 par an. Ce nombre étant une moyenne calculée chez des patients avec ou sans instabilité de l'INR, il est moins élevé en cas d'instabilité de l'INR.

### Comment reconnaître un INR instable ?

Le contrôle de la qualité de l'anticoagulation est souvent résumé par le pourcentage de temps passé dans la zone thérapeutique, le fameux « TTR (Time to Therapeutic Range) » selon la méthode de Rosendaal [13]. Mais celle-ci suppose que l'INR varie linéairement entre deux mesures et ne prend pas en compte la durée et la sévérité des fluctuations de l'INR.

Une autre méthode d'évaluation de l'instabilité de l'INR, l'analyse par agrégats d'INR, a permis d'identifier au moins six profils de patients. Entre les différentes méthodes de calcul de ces agrégats d'INR, le calcul de la différence absolue entre deux mesures consécutives de l'INR et celui du changement relatif par rapport à la moyenne ont été les plus prédictifs d'évènements graves. Si la mortalité a été plus importante avec un TTR < 30% (OR 3,76), elle l'a été encore plus avec le profil d'agrégat d'INR le plus instable (OR 10,7) [14].

Dans une autre étude, la déviation standard de l'INR transformé [SDT(INR)] a également été plus prédictive des décès, des saignements et des hospitalisations que le TTR [15]. Enfin, plus simplement dans une étude rétrospective de cohorte longitudinale, les patients dont l'INR s'est modifié au moins une fois au cours des six mois, avaient un risque de saignement trois fois plus élevé que ceux dont l'INR est resté inchangé pendant ces 6 mois consécutifs [16].

**Pour conclure, la réponse est évidemment oui. Même chez les patients en FA déjà « habitués » à leur traitement par AVK, une instabilité de l'INR, quelle que soit la méthode utilisée pour la mettre en évidence, doit inciter à réaliser le relais vers les NACO, plus maniables, plus efficaces et surtout plus sûrs dans cette population de patients à haut risque. Il conviendra, bien entendu, de s'assurer de l'absence d'insuffisance rénale sévère et de vérifier régulièrement la fonction rénale, en particulier dans les situations à risque.**

1. Miller, C.S., et al., Am J Cardiol. 110(3): p. 453-60.
2. Go, A.S., et al., Ann Intern Med, 1999. 131(12): p. 927-34.
3. Glader, E.L., et al., Stroke. 41(2): p. 397-401.
4. Furie, K.L., et al., Stroke. 43(12): p. 3442-53.
5. Hylek, E.M., et al., N Engl J Med, 1996. 335(8): p. 540-6.
6. Hylek, E.M. and D.E. Singer, Ann Intern Med, 1994. 120(11): p. 897-902.
7. White, H.D., et al., Arch Intern Med, 2007. 167(3): p. 239-45.
8. Wallentin, L et al., Lancet, 2010. 376(9745):975-83
9. Connolly, S.J., et al., N Engl J Med, 2009. 361(12): p. 1139-51.
10. Patel, M.R., et al., N Engl J Med. 365(10): p. 883-91.
11. Granger, C.B., et al., N Engl J Med. 365(11): p. 981-92.
12. Garcia D, J Thromb Thrombolysis, 2013. DOI 10.1007
13. Rosendaal, F.R., et al., Thromb Haemost, 1993. 69(3): p. 236-9.
14. HA, V.D.H., et al., J Thromb Haemost. 11(1): p. 107-15.
15. Lind, M., et al., Thromb Res. 129(1): p. 32-5.
16. Witt, D.M., et al., J Thromb Haemost. 8(4): p. 744-9.

Avec cet article du Pr CLEMENT, débute une collaboration entre notre revue et la revue « Les Etudes Hospitalières », spécialisée dans la documentation hospitalière tant dans le domaine de l'organisation que dans celui des statuts des personnels. Chacun des numéros à venir comportera un ou deux articles traitant de ce type de thème. Cette diversification de *CARDIO H* va parfaitement dans le sens de la philosophie et de la stratégie de notre Collège qui s'est donné pour mission, la défense de nos services et de ceux qui y travaillent.

La Rédaction

## Réflexions sur l'organisation médicale hospitalière

Jean-Marie CLÉMENT,  
Ancien professeur associé à Paris-VIII



Jean-Marie CLÉMENT

### INTRODUCTION

L'hôpital est en réforme permanente selon le titre d'un colloque organisé en 1988 par le professeur de droit Jean-Marie Auby, sous l'égide de l'Association française de droit de la santé (AFDS). Cela est indéniable, car depuis cette date furent promulguées les lois des 31 juillet 1991 relative à l'hôpital, du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, et la loi HPST du 21 juillet 2009, et furent publiées les ordonnances hospitalières du 24 avril 1996, du 4 septembre 2003, du 2 mai 2005. Face à cette déferlante législative les interlocuteurs hospitaliers n'en peuvent mais et assistent de plus en plus passivement à des mises en œuvre de réformes dont ils savent qu'elles ne seront que provisoires.

L'observateur ne manquera pas de s'interroger sur l'origine de ce maelström réformateur. Comment se fait-il que les autorités hospitalières soient ainsi frappées de ce mouvement brownien qui démobilitise tout le monde et désoriente de plus en plus les usagers. Faut-il continuer à concentrer les équipements hospitaliers et en conséquence faut-il fermer les petits hôpitaux ou, ce qui revient au même, les vider de leurs activités de médecine, chirurgie, obstétrique ? Faut-il conserver le salariat médical ou faut-il insuffler un peu de libéralisme ? Faut-il conserver les statuts ou faut-il libérer le droit du travail hospitalier ? Ces questions, parmi tant d'autres, doivent être posées, et bien malins ceux qui pourront les résoudre sans réflexion majeure sur la place de l'institution hospitalière dans l'offre de soins d'une société de progrès et de liberté.

Organiser le fonctionnement des hôpitaux c'est tenir compte de leur taille, car il serait

vain de proposer un schéma commun entre un établissement de 200 à 500 lits et un centre hospitalier de plus de 1 000 lits, voire a fortiori un CHR de 1 500 à 3 000 lits ! L'organisation hospitalière n'est pas seulement un jeu institutionnel au sommet du management, mais c'est surtout un aménagement des lits d'hospitalisation pour permettre aux médecins d'exercer leur art, avec les apports des services prestataires que sont les plateaux de radiologie, de laboratoires d'analyse médicale, de consultations externes, d'anesthésie-réanimation, etc. La complexité caractérise le fonctionnement hospitalier. Deux mondes aux vues opposées sont condamnés à s'entendre : celui des gestionnaires et celui des praticiens. L'organisation hospitalière se caractérise par une recherche constante de conciliation des contraintes opposées et un dialogue permanent entre des intérêts antagonistes.

### LA CONCILIATION DE CONTRAINTES OPPOSÉES

Quiconque a managé des hôpitaux, sait que l'équation qu'il doit résoudre a de nombreux paramètres, tous aussi opposés les uns aux autres. Est-ce pour cela que les médecins se sont laissés si facilement déposséder du management qui, de fait, devait leur revenir ? L'appel à des managers, non-médecins, s'est effectué dès la loi hospitalière du 21 décembre 1941 et s'est constamment réaffirmé. Seule l'ordonnance du 2 mai 2005 veut « médicaliser la gestion », en créant des pôles médicaux ou médico-techniques, dirigés par des médecins chefs de pôle, selon la terminologie adoptée par la loi HPST du 21 juillet 2009. Cette loi renforce le poids médical dans la gestion en accordant la majorité des suffrages aux médecins dans le nouveau directoire, qui est l'instance d'aide à la décision auprès du directeur.



Cette médicalisation de la gestion va crescendo, car c'est le meilleur moyen de concilier l'indépendance professionnelle du médecin avec la discipline du travail « chaîné » (A), la diversité de la production avec la réduction des coûts unitaires (B), l'humanisme médical avec un univers de plus en plus technologique (C).

### A- Concilier l'indépendance professionnelle avec la discipline du travail « chaîné »

Le médecin hospitalier obéit de plus en plus aux règles de la production individuelle où le travail est parcellisé en tâches très spécifiques effectuées par des spécialistes. Cette évolution ne manque pas de détracteurs, mais, quoiqu'il en soit, elle gagne tous les sites hospitaliers pour déférer aux obligations de productivité. Le chirurgien ne peut se dispenser de l'anesthésiste, des infirmières de bloc opératoire, de la salle de réveil et des services éventuels de l'unité de surveillance continue, voire de réanimation. Dans une salle d'opération, plusieurs personnes assistent le chirurgien, et avant et après l'opération, le service est assuré par d'autres médecins et des auxiliaires médicaux. De même dans un service médical, le médecin dépend d'un personnel nombreux et aux qualifications spécifiques, son diagnostic et sa thérapie relèvent des services prestataires en examen de biologie, en imagerie médicale, en radiothérapie, en chimie thérapeutique, etc., ainsi le travail médical relève d'une chaîne de compétences que l'on ne modifie pas sans précaution afin d'éviter des désorganisations coûteuses et démotivantes.

Or chaque médecin est indépendant, seul « maître à bord », face à son patient. Le praticien médical est un libéral pour pratiquer son art, il n'a aucune autre contrainte que sa conscience professionnelle. Rien ne l'oblige à déférer aux ordres du directeur, même si celui-ci bénéficie depuis une loi du 31 juillet 1991 de l'autorité hiérarchique, mais seulement dans « le respect des règles déontologiques ou professionnelles qui s'imposent aux professionnels de santé, des responsabilités qui sont les leurs dans l'administration des soins et de l'indépendance professionnelle du praticien dans l'exercice de son art » (art. L. 6143-7 du Code de la santé publique).

Certes, le directeur peut suspendre en urgence un praticien, mais il doit en avvertir dans les meilleurs délais l'autorité de tutelle, à savoir : le directeur général de l'ARS ou le directeur général du Centre national de gestion des praticiens hospitaliers (le CNG est un établissement public de l'État donc directement sous la tutelle des ministres chargés de la Santé) [Conseil d'État Danielle X., 1er mars 2006,

n° 279 822, FJH...). Quel que soit le schéma organisationnel retenu, celui-ci doit concilier le caractère individualiste de la relation médecin-malade et le continuum de l'acte médical entre différentes disciplines et spécialités.

### 1- Le caractère individualiste de la relation médecin-malade

Les médecins parlent de colloque singulier pour qualifier cette relation biunivoque entre le médecin et son patient. Le professeur Porte, qui fut le premier président de l'Ordre des médecins, en 1941, écrivait à ce propos :

« Tout acte médical normal n'est, ne peut être et ne doit être qu'une confiance qui rejoint librement une conscience » (Louis Porte, A la recherche d'une éthique médicale, Masson et Presses universitaires de France, éd. 1964, p. 168).

Peut-on revenir sur cette relation ?

Les contraintes techniques de la médecine contemporaine peuvent-elles modifier celle-ci ? Il est évident que le fait d'adresser le patient à certains de ses confrères pour parfaire un diagnostic ou pour appliquer une thérapie élargit le champ du colloque singulier, mais, in fine, le praticien originel, autrement appelé médecin référent, reste celui sur lequel repose la confiance du patient.

C'est donc au nom de cette relation que le médecin pratique son art et le rend individualiste. Il s'inscrit dans la défense de son patient et ne peut transiger sur la nature des soins qui lui semble bon d'appliquer. De là des entorses justifiées au programme opératoire pourtant dûment approuvé une semaine plus tôt. D'où les dérèglements d'horaires et les discordances d'objectifs chiffrés.

Nonobstant ce caractère individualiste de la profession médicale, l'acte médical ne peut plus être l'exclusivité d'un seul praticien, il est « chaîné » dans un continuum de soins qui en fait l'efficacité.

### 2- L'acte médical hospitalier est un continuum entre différentes disciplines et activités

L'acte médical est le fruit d'une chaîne de compétences entre différents professionnels du soin : les actes de diagnostic que sont les examens radiologiques et anatomopathologiques, voire biochimiques, les examens de radiologie et autres instruments d'imagerie (IRM, scanner, PET scan, échographies, etc.), les actes curatifs, tous sont l'œuvre de spécialistes différents, parmi lesquels les professionnels du soin, comme les infirmiers, les manipulateurs en électroradiologie, les techniciens de laboratoires d'analyse médicale, etc. En urgence ou programmée, la venue d'un patient entraîne la mise en route de cette chaîne de

soins dont le coût est directement proportionnel au niveau des salaires servis et au montant des équipements sollicités. Le fait d'obvier aux règles de bonne conduite, comme arriver en retard au bloc opératoire, décale toute la chaîne qui sera en conséquence beaucoup moins productive. Le coût de l'heure de soins est comparable à celle de l'heure de l'hélicoptère avec la différence que si l'hélicoptère ne vole pas, l'heure ne sera pas facturée, alors que la chaîne de soins non sollicitée restera coûteuse au même titre que si elle avait fonctionné. Des controverses homériques entre directeurs et anesthésistes à propos de leur journée de récupération, suite à une nuit d'astreinte où ils furent sollicités, bloquant en conséquence tout le programme opératoire du lendemain et obligeant à une solution de remplacement extemporanée, mais fort coûteuse, et de moindre qualité, sont les exemples les plus emblématiques, mais il y en a beaucoup d'autres. On ne trouve pas ce genre de situation lorsque les praticiens sont en pratique libérale, puisque leurs gains sont directement liés à leur activité. Curieusement, le même anesthésiste en salariat est jaloux de son repos de sécurité, alors qu'en libéral il en fait fi !... Cela fait penser à cet adage : « Erreur au-delà des Pyrénées, vérité en deçà » !...

Comment concilier cette indépendance professionnelle protectrice des patients et l'économie des soins garante de l'accès aux meilleurs soins ? Ne faudrait-il pas réfléchir au statut médical qui, sauf dans des services où les actes sont aléatoires, comme les urgences, devrait être dépendant du nombre des actes assurés : n'est-ce pas le statut libéral qui serait le plus adapté, comme dans les activités d'avocats ou d'architectes où chacun de ceux-ci travaillant dans un cabinet de groupes sont en pratique libérale.

### **B- Concilier la spécialisation de la production avec la réduction des coûts unitaires**

Les progrès médicaux sont portés par la spécialisation des praticiens. De quelques spécialités voici cinquante ans, nous en sommes à près d'une quarantaine reconnues actuellement !

Ce mouvement de spécialisations entraîne en conséquence des coûts élevés dus à la rareté des spécialistes, qui peuvent justifier de leurs dépassements d'honoraires, et des coûts générés par leur concentration à cause de la spécialisation des plateaux techniques dont ils ont l'utilité. Il y a déjà plusieurs décennies que l'on ne parle pas de chirurgien généraliste et bientôt la médecine générale ne sera plus qu'un souvenir. Il faudra pourtant toujours consulter un praticien de premier recours qui

orientera le patient vers le praticien compétent pour la pathologie diagnostiquée en première ligne...

#### **1- La spécialisation de la production**

Les usagers exigent une plus grande qualité des soins et pour cela ils font plus confiance aux spécialistes qu'aux généralistes, quoique ce terme devienne anachronique. Ainsi le patient souffrant d'un genou ira vers le spécialiste connu pour cette spécialité plutôt que vers le chirurgien orthopédiste opérant tous les membres du haut et du bas du corps. Cet exemple pourrait être dupliqué dans toutes les activités médicales. La chirurgie a été pionnière dans ce mouvement de spécialisation thérapeutique, mais, désormais, la médecine s'y range et de la médecine générale dite interne dans les hôpitaux, ne subsiste plus qu'un praticien spécialisé dans un organe, comme médecine à orientation hépatique, médecine à orientation gastroentérologique, médecine à orientation cardio-vasculaire, etc. A cela s'ajoutent les hyperspécialistes du cœur, des vaisseaux, du tronc cérébral, des muscles, etc. C'est dire que ce mouvement de spécialisation entraîne une multiplication du nombre des médecins et un regroupement de ceux-ci dans des bassins de population où ils trouveront la masse critique des patients nécessaire à leur rémunération entraînant des distorsions avec les besoins d'une population vieillissante ou d'une population peu argentée.

Cette hyperspécialisation s'appuie ou engendre une technicisation considérable où apparaissent des instruments, voire des équipements de plus en plus sophistiqués, tels les « robots » en chirurgie et bien d'autres encore. Ce matériel, d'un maniement délicat, exige des contraintes d'utilisation qui renchérissent son coût d'amortissement. Ce sont des sommes considérables qu'il est alors nécessaire de mobiliser pour l'expression de cette spécialisation de la médecine. D'où l'intérêt d'économiser sur la somme totale dépensée en réduisant les séjours hospitaliers et en accroissant la productivité médicale hospitalière.

#### **2- L'obligation de diminuer les coûts unitaires**

Alors que la spécialisation augmente les coûts et, pire, développe les besoins de soins exprimés par les patients – d'autant qu'ils ne payent pas directement – les moyens de remboursement des caisses de Sécurité sociale ne cessent de se restreindre ou, pour le moins, ne se développent plus. Comment concilier ces deux éléments antagonistes ? Cela n'a pas échappé aux économistes de la Sécurité sociale et plus généralement de la santé, puisqu'ils proposent la diminution des coûts

des pathologies en diminuant le remboursement des groupes homogènes de séjours accordé aux établissements de santé. Cela renforce les grandes structures hospitalières, seules capables de regrouper les patients selon leur pathologie pour entraîner un meilleur rendement des soins, ainsi qu'une meilleure qualité. Or ces grandes structures ont des coûts de fonctionnement beaucoup plus importants, gommant très largement l'effet masse et des défauts de dysfonctionnement tels qu'ils annihilent la qualité.

La seule économie proviendrait, si elle pouvait être acceptée par les médecins, d'un transfert des tâches du praticien médical vers l'infirmier spécialisé. Cela a été expérimenté en électroradiologie et dans certaines spécialités médicales dont l'ophtalmologie où des orthoptistes bénéficient du transfert de certaines des compétences des ophtalmologues.

La diminution du nombre de médecins en activité médicale (beaucoup continuent à être employés à des tâches d'administration de la santé en ARS et dans des nombreuses agences sanitaires de l'État, ou à des tâches de médecine préventive en milieu scolaire et en milieu du travail) va obliger le transfert des compétences doublé de plus en plus d'une délégation des tâches. La délégation s'applique, par exemple, en anesthésie où le médecin anesthésiste, sans se départir de sa responsabilité, délègue à des infirmiers spécialisés en anesthésie des tâches qu'il aurait pu effectuer : la seule condition est qu'il puisse intervenir sur le champ en cas d'urgence.

Comment concilier la spécialisation de la production avec la diminution des coûts si ce n'est en créant les conditions d'un transfert de compétences ou de délégation de certaines tâches à des infirmiers ou techniciens hyperspécialisés, mais aux coûts salariaux beaucoup moins élevés ? Cela est une évolution inéluctable si l'on veut que l'organisation hospitalière puisse soutenir la comparaison avec les établissements de santé privés qui expérimentent et appliquent ces nouvelles formules. Il faut dire que les médecins exerçant dans ces cliniques sont intéressés aux gains et n'ont pas trop de considérations pour contrarier une tendance inexorable.

### **C- Concilier l'humanisme médical avec un univers de plus en plus technologique**

Jacques Ellul avait raison d'intituler son livre, publié en 1954, *La Technique ou l'enjeu du siècle* (librairie Armand Colin, Paris, 402 pages, 1954). La technique est ici employée dans son acception large, qui ne concerne pas seulement le travail manuel, mais aussi l'organisation des sociétés. Le travail humain reste très largement majoritaire dans la production mé-

dicale, mais l'organisation médicale due à la subdivision de l'acte médical en de nombreux intervenants médecins et auxiliaires, exige la mise en place d'outils permettant la pleine efficacité de la synergie entre ces différents spécialistes.

La Haute Autorité de santé est l'organisme étatique qui codifie cette organisation en publiant des guides de pratiques professionnelles qu'elle évalue périodiquement (tous les trois ou quatre ans) afin d'accréditer les médecins et de certifier les établissements de santé. L'ensemble forme un système de plus en plus contraint par des règles professionnelles et bureaucratiques.

La médecine est à son tour envahie par la technique, que cela soit bien ou mal c'est un aspect d'autant plus important qu'il semble inéluctable, puisqu'il est sollicité par les patients eux-mêmes, et encouragé par l'État garant de l'intérêt général.

Les patients demandent toujours plus de technologie aux médecins, que ce soit les médicaments qui bouleversent le psychisme, règlent les hormones, développent les performances physiques ou intellectuelles, que ce soit les équipements qui diagnostiquent, qui exécutent les ordres du chirurgien, etc. De nombreux dispositifs médicaux dotés de mini-ordinateurs permettent d'entrevoir des guérisons inattendues en rendant la vue, en redonnant la motricité, en recouvrant le goût, tout peut être entrevu avec la chirurgie du rapiéçage corporel qui greffe des organes, des doigts, des jambes, des visages. La manipulation des humeurs, des pulsions est désormais bien connue, mais, pire, des diagnostics de maladies peuvent être effectués par des examens génétiques bien avant que ces affections ne se déclenchent. Plus rien ne semble interdit à l'homme du XXI<sup>ème</sup> siècle. Face à ce déferlement technologique plus ou moins bien assumé, l'humanisme médical devient un vague acquis des siècles passés !

#### **1- Le médecin est d'abord un humaniste**

L'humanisme médical, un rien estompé par la technique, réapparaît dans des circonstances particulières : par exemple, les soins au mourant, dits soins palliatifs. Là, le médecin redevient celui qui considère la dignité humaine face à la mort, qui peut être reculée par ce que l'on dénomme l'acharnement thérapeutique, qui n'est que l'emploi des thérapies substitutives, pour retarder l'échéance fatale. Le médecin qui tient la main, qui compatit, qui reste le référent du malade face à lui-même, exerce une médecine qui n'est guère facturable, mais qui est fondamentalement aux origines mêmes de l'acte médical. La réflexion huma-



niste ne s'arrête pas à la fin de vie, elle est dans toute décision médicale : doit-on appliquer telle thérapeutique pour tel type de malades et doit-on modifier l'anatomie, voire la conscience des personnes ? Le médecin doit-il prescrire pour nécessité économique au point d'applaudir sans réserve à la concentration des hôpitaux et à la désertification de vastes territoires tant ruraux qu'urbains ?

La liberté thérapeutique du médecin ne doit-elle pas être sauvegardée au risque de ne pas déférer aux bonnes pratiques professionnelles ? La transgression fait partie de la décision médicale qui ne peut être enchaînée aux canons de la science médicale normative. Si le médecin n'est pas, en dernière instance, le défenseur du patient, qui le sera ? et par quelle légitimité ? L'État représente, dans la meilleure des hypothèses, l'intérêt général, mais ne peut défendre la liberté individuelle avec autant de pugnacité et d'indépendance que le médecin. C'est cet humanisme médical qui, du serment d'Hippocrate à nos jours, reste le marqueur indélébile de l'honneur médical si bien défendu par le professeur Porte, en 1943, face aux demandes instantes des Allemands à dénoncer les résistants blessés. Le secret médical est le fondement de cette liberté thérapeutique car il repose sur la confiance du patient qui est le garant de cet humanisme qui exige que le médecin soit libre, c'est-à-dire responsable de ses actes sans obéir aux consignes d'économie ou de rationalité, sans, cependant, les rejeter de façon dogmatique. Le médecin humaniste est un intellectuel pondéré, sachant utiliser les techniques nécessaires à son art et économiser les moyens mis en œuvre dans le seul intérêt du patient.

## 2- Le médecin dispose d'un arsenal technologique

Les limites de la technologie médicale sont sans cesse repoussées, faisant redouter les pires fictions dont *Le Meilleur des Mondes*, d'Aldous Huxley, est une saisissante transcription littéraire (1932). L'art cinématographique a fort bien présenté ce cauchemar en multipliant les films consacrés à cette transformation de l'homme devenu machine.

La technologie permet au médecin de mieux diagnostiquer, d'être plus précis dans son pronostic, mais, dans l'un et l'autre, il dispose d'une marge d'erreurs telle que le patient ne peut être informé, sans être averti, que la médecine reste un art. Le libre arbitre de chacun fait qu'il n'y a ni déterminisme ni exactitude. Or le patient ne cesse de quémander à son thérapeute les derniers cris de la thérapie pour vaincre une maladie réelle ou annoncée, voire pour modifier ses performances physiques ou intellectuelles, ou son apparence pour vaincre

les caractères morphologiques du vieillissement. Seul l'humanisme médical est un rempart à cette déferlante des exigences de soins, à bien des égards, insensée.

Que faire ? Le médecin pour concilier son humanisme à ce « self-service » technologique va retrouver la part intellectuelle fondamentale de son art. La médecine doit se servir opportunément des outils que la technique lui tend, mais le médecin ne peut se transformer en technicien, fut-il supérieur. Les hôpitaux doivent prévoir d'assister les médecins de ces techniciens qui libéreront du temps médical. La conciliation entre l'humanisme médical et l'envahissement technologique tient à l'apparition d'un nouveau métier : technicien médical, afin de laisser au médecin le libre arbitre dans sa décision médicale.

## LE DIALOGUE ENTRE DES INTÉRÊTS ANTAGONISTES

L'avènement de l'ère des managers professionnels à la tête des hôpitaux depuis la création de la fonction de directeur par la loi hospitalière du 21 décembre 1941 et le règlement d'administration publique du 17 avril 1943, a profondément modifié le fonctionnement de ces établissements publics. D'abord, ignorant de cette évolution, les médecins hospitaliers alors à temps partiel, sont devenus des partenaires obligés de ce qu'ils appellent « l'administration », d'autant que leur salariat à plein temps les rendait totalement dépendant de leur hôpital employeur. Dès lors, ce partenariat s'est maintenu sans trop de difficulté, car les demandes des médecins étaient presque toujours satisfaites, puisque, financièrement, les « Trente glorieuses » permettaient à la Sécurité sociale d'élargir les recettes à due proportion de l'augmentation de la population active avec la généralisation du travail salarié féminin. A compter des années 1980, le changement de paradigme se fit subrepticement sentir avec l'instauration du programme de médicalisation des systèmes d'information (PMSI), véritable fondement d'une comptabilité analytique des actes médicaux.

Chemin faisant, la situation se maintient jusqu'au début des années 2000, où, là, le financement à l'activité fit éclater les conflits entre directeurs et médecins. Par compassion ou confraternité (?), les médecins protègent systématiquement leurs confrères moins ardents au travail. Par humanisme médical, les médecins concernés par ces accusations faisaient valoir qu'ils prenaient en compte l'intérêt du patient contre la finalité productiviste. L'antagonisme naissant allait crescendo et rendait plus actuelle la venue d'un dialogue directeur-médecins que l'ordonnance du 2 mai 2005 ainsi que la loi HPST du 21 juillet

2009 ont consacré par la mise en œuvre d'une cogestion directeur-médecins avec la création d'un directoire hospitalier présidé par le directeur et coprésidé par le président de la commission médicale d'établissement.

L'antagonisme est dans la vie hospitalière. Il serait bien de ne pas le nier ou le regretter, mais de le traiter, d'autant que cet antagonisme doit être résolu par un dialogue entre managers et médecins, entre médecins et usagers, et entre la nécessaire productivité des soins et l'irréductible morale médicale.

### A- Le dialogue managers-médecins

Il faudra bien en sortir de cet antagonisme revendiqué par les uns, regretté par les autres, qui ne peut être que démolisseur pour tous. La « guerre » entre l'administration et les médecins est une stupidité inventée pour permettre à quelques-uns de vendre leurs services qui n'aboutissent à rien. Il est grand temps de réfléchir à ce qui peut nourrir cette opposition managers-médecins.

Les managers, comme dorénavant les médecins hospitaliers, sont des salariés qui ont bien perçu que quoi qu'il arrive leur employeur ne fera jamais faillite. Même en trésorerie négative, le Trésor public assure les salaires et on continue comme si de rien n'était ; comment alors ne pas bâtir des stratégies professionnelles sur du rêve ? Le pouvoir intéresse les uns et les autres. Les médecins refusent l'autorité hiérarchique des directeurs qui, eux-mêmes, n'en peuvent rien, puisque les praticiens relèvent d'une hiérarchie extérieure à l'établissement de santé employeur. Cette lutte de pouvoirs prospère sur une incompréhension économique dont on a analysé plus haut les fondements au demeurant louables.

### 1-Pour dépasser une lutte de pouvoir stérile

Les directeurs ont la responsabilité légale des établissements qu'ils dirigent et, à ce titre, rien de ce qui s'y passe ne doit leur échapper. C'est un lourd fardeau que peu sont prêts à assumer. Les médecins instruits des risques que cette responsabilité représente ne sont pas enthousiastes pour la revendiquer, par contre, ils pestent sur tout ce qui vient de l'administration, car, par hypothèse, celle-ci est l'ennemi. A contrario, les directeurs et leurs collaborateurs ne manquent pas de véhémence pour fustiger la défiance du corps médical.

Qu'en est-il ? Les médecins ne peuvent pas se passer de l'administration et inversement. Il est opportun de considérer ici que les médecins sont la légitimité de l'hôpital, et de leur qualité et de leur investissement dans leur travail dépend la renommée de l'établissement. Il est profitable à l'hôpital qu'émerge du corps médical une personnalité assumant un « leadership ». Cette revendication de pouvoir n'est

pas illégitime, bien au contraire, à la condition que ce pouvoir ne soit pas représentatif, mais compétitif. Certains imaginent bénéficier de postes électifs, comme président de la CME, pour abandonner leur métier de base. D'autres constatent que la prise de responsabilité n'est pas une sinécure. Foin des critiques faciles, voici venu le temps des propos constructifs. Comment les tenir sans l'entente avec le directeur ?

Entre directeur et président de CME, la lutte de pouvoir doit être bannie pour l'intérêt de l'établissement hospitalier. Le directeur doit prendre en compte les demandes du corps médical et, inversement, le président de la CME, qui plus est vice-président du directoire, doit intégrer les contraintes économiques.

### 2- Pour bâtir un vrai projet médical économique

Le dialogue managers-médecins doit se construire dans la définition d'un projet médical ayant une crédibilité économique, car il ne sert à rien d'empiler des projets de pôle sans lien entre eux et sans le substrat des recettes et des dépenses qu'il génère. Le projet médical ne peut s'entendre que s'il a un versus économique défini par les médecins et chiffré par le directeur. Tant que les médecins n'auront pas intégré cette dimension économique des soins qu'ils prodiguent, ils seront dans un déni de réalité. Une chose est de refuser la logique économique pour assumer les meilleurs soins, autre chose est de tenir compte des recettes pour accorder ces soins. Certes, la voie est parfois étroite entre le soin et l'économie, mais c'est justement pour cela que le dialogue directeur-médecin est indispensable. Point n'est besoin d'en référer à un directeur général de l'ARS, voire à un ministre, pour apporter sa pierre à cet édifice hospitalier.

Pourquoi refuser de connaître le coût des soins si l'on prend pour postulat qu'in fine, entre le soin et l'économie, c'est le soin qui l'emporte. Or ce dilemme est suffisamment rare pour justifier une posture de « chevalier blanc », qui ne trompe personne, tout en faisant perdre l'hôpital. Le médecin ne peut s'affranchir des coûts et le directeur ne peut être sourd aux propositions médicales. Pour cela il faut, de part et d'autre, des gens de bonne volonté qui refusent le tout ou rien.

Certains directeurs prétendent que s'ils pouvaient nommer et sanctionner les médecins, ceux-ci adhèreraient à leurs thèses. Cela est faux, tout au moins tant qu'il y aura pénurie de médecins. Et même s'il y avait suffisamment de médecins, ceux-ci n'auront pas forcément l'allégeance facile si cela contrevient à leur morale médicale, et on peut adhérer facilement à leur démarche. C'est par l'adhésion aux réalités, c'est par la compréhension des difficultés

des uns et des autres que ce dialogue manager-médecin pourra prospérer et peu importe si c'est le vice-président qui préside et que le directeur dirige. Soyons sérieux, l'intérêt général exige une prise de conscience immédiate pour que cesse cette division suicidaire.

Le dialogue manager-médecin est une ardue obligation pour que vive le service public hospitalier. Pour mieux établir ce dialogue, il serait préférable que le directeur soit assisté d'un directeur médical, véritable codirigeant de l'ensemble hospitalier. Enfin, le président de la CME devrait être investi d'une fonction dirigeante de directeur de la production médicale, c'est-à-dire directeur de l'information médicale, pour qu'il puisse vérifier d'expérience la complexité des coûts médicaux et susciter parmi ses collègues une prise de conscience économique. Inversement, le directeur chef de l'administration hospitalière doit comprendre les processus médicaux et faciliter le travail médical.

### B- Le dialogue médecins-usagers

C'est décidé, le patient est devenu un usager des soins, c'est-à-dire étymologiquement celui qui a un « droit d'usage » ! C'est la loi du 4 mars 2002, relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé, qui va inscrire l'usager dans le système de santé, puisque son chapitre il s'intitule : « Droits et responsabilités des usagers », créant ainsi l'article L. 1111-1 du Code de la santé publique, qui dispose : Les droits reconnus aux usagers s'accompagnent des responsabilités de nature à garantir la pérennité du système de santé et les principes sur lesquels il repose. Cette loi du 4 mars 2002 précise, en son article 20, les conditions de la participation des usagers au fonctionnement du système de santé, et les articles L. 1114-1 à L. 1114-4 du Code de la santé publique exposent les conditions d'agrément des associations d'usagers qui peuvent exercer les droits reconnus à la partie civile lorsque des infractions ont été commises, selon les dispositions des articles 221-6, 222-19 et 222-20 du Code pénal.

Ce passage du patient à usager marque une rupture entre le médecin protecteur du patient et le médecin offreur de soins ; du malade protégé au consommateur fort de ses droits. D'une relation paternaliste on est passé à un dialogue d'égal à égal entre médecins et usagers. Comme il est irréal de penser que le médecin et son patient soient sur un pied d'égalité, nonobstant le lien d'argent, le législateur a fait émerger le pouvoir collectif des usagers, dont les associations peuvent éventuellement se substituer au patient pour tenter une action judiciaire contre le médecin.

L'appel aux associations d'usagers est un pari stratégique des pouvoirs publics pour juguler

le pouvoir médical en créant et privilégiant un pouvoir associatif d'usagers dont le plus bel exemple nous est donné par le CISS (association regroupant des dizaines d'associations pour faire pression sur les pouvoirs publics).

Il appartient dorénavant aux médecins et aux usagers d'engager un dialogue constructif sans que les enjeux de pouvoir contreviennent à l'intérêt général.

### 1- Le dialogue doit reposer sur des buts identiques

A l'origine, les associations d'usagers ont été constituées entre des patients ou leur famille pour s'entraider psychologiquement, surtout face aux horreurs de la maladie qui, la plupart du temps, était « orpheline », c'est-à-dire relativement rare. Ces associations de quelques dizaines à quelques milliers d'adhérents se font agréer par le ministère de la Santé via une commission nationale qui donne un avis conforme (c'est-à-dire auquel le ministre ne peut que se conformer) pour un agrément régional ou national. Cela permet à ces associations d'être reconnues comme interlocutrices des pouvoirs publics et ainsi d'être présentes dans les conseils de surveillance des établissements publics de santé, dans les commissions de représentation des usagers des établissements de santé et d'être présentes ou représentées dans les différents conseils ou commissions d'ARS ou des différentes agences, voire des commissions régionales ou nationales de conciliation des accidents médicaux. Pour le ministre Kouchner, lors de la discussion de la loi du 4 mars 2002, la reconnaissance des associations d'usagers devait contrer le pouvoir médical alors dénoncé comme « mandarin ».

Certaines associations d'usagers regroupées en confédération, comme la plus puissante d'entre elles, le CISS, vont devenir de véritables interlocuteurs des pouvoirs publics.

Dans les hôpitaux, il serait opportun que le dialogue de ces associations se fasse avec les représentants du corps médical plutôt qu'avec l'administration afin d'éviter que celle-ci ne soit un intermédiaire superfétatoire et donc inutile pour que se noue le dialogue médecins-usagers. Seul ce dialogue pourra permettre de définir des buts identiques qui seraient alors mobilisateurs pour les médecins. L'erreur serait d'inciter un certain jeu de pouvoir à trois partenaires utilisés les uns contre les autres et aboutissant à une neutralisation catastrophique pour le bon fonctionnement de l'hôpital. Rappelons qu'il ne peut y avoir d'établissement de santé sans médecin et que les usagers doivent être respectés et privilégiés, l'administration étant au service de cet ensemble dans le respect des équilibres économiques.



### 2- Le dialogue ne doit pas se substituer au colloque singulier médecin-patient

Il serait totalement illusoire de penser que la montée en puissance des associations d'usagers puisse se substituer au colloque singulier entre le médecin et son malade. Les associations d'usagers sont là pour permettre aux malades, anciens malades ou leurs familles, d'aider à une meilleure orientation de la politique médicale d'ensemble. Le cas échéant, et évidemment exceptionnellement, les associations d'usagers peuvent aider à arbitrer des conflits entre médecins et patients avant que ces derniers ne sollicitent la justice administrative (établissements publics de santé) ou judiciaire (établissements de santé privés).

Les médecins doivent comprendre que le dialogue avec les patients n'est pas dirigé contre eux, mais, bien au contraire, doit permettre l'adhésion de ceux-ci aux difficultés souvent importantes de la stratégie thérapeutique mise en œuvre. On ne peut concevoir, hier comme aujourd'hui et demain, que le médecin considère le patient comme un « pion » que l'on ménage, peut-être sans considération, que c'est une personne dont la participation est essentielle pour le succès thérapeutique. Quiconque peut comprendre les silences, les hésitations du médecin, mais que ce dernier sache avec tact et mesure les assumer en y associant le patient selon, bien entendu, son état psychologique. Le colloque singulier est le dialogue essentiel entre médecin et malade : rien d'autre ne peut le remplacer.

L'acte médical est un exercice solitaire à « deux », le médecin seul avec son patient. La politique médicale d'un hôpital est de la responsabilité du corps médical et de l'administration aidée par les associations d'usagers qui, mieux que quiconque, peuvent restituer ce que pensent les malades du service public hospitalier. Les associations d'usagers sont un garde-fou salvateur au risque d'omnipotence administrative et au danger du corporatisme médical.

Au choc des conflits du pouvoir doit être privilégié le dialogue entre les différentes parties qui fondent l'équilibre des institutions hospitalières.

### C- Le dialogue productivité-éthique

La réflexion éthique née d'un conflit (cf. Christian Hervé, préface à L'Hôpital, la Technique et l'Éthique, Les Études Hospitalières Édition, 2005) aboutit à un dialogue productif. A l'hôpital le conflit s'avère permanent entre les recettes et les dépenses : recettes de moins en moins dispensées à cause du déficit chronique de la Sécurité sociale et du désengagement de l'État, et dépenses évoluant en sens inverse à cause du progrès médical et du coût

de la main-d'œuvre, aggravé en France par le passage aux trente-cinq heures hebdomadaires sans diminution du salaire, et la pénurie médicale due au numerus clausus instauré au début des années 1970 et diminué constamment jusqu'au début de l'an 2000 !

La Sécurité sociale impose des réductions de coûts pour lesquels les hôpitaux n'y peuvent rien, reportant sur la productivité tous ses espoirs. Or la productivité a des limites et les médecins ne manquent pas, avec raison, de rappeler qu'entre les impératifs économiques et l'intérêt du patient c'est ce dernier qui l'emporte. D'où ces conflits de plus en plus nombreux et violents entre les directeurs et le corps médical. L'éthique peut-elle résoudre cette équation impossible ? L'éthique médicale n'interdit pas la productivité, mais celle-ci est contrainte par l'éthique.

### 1- L'éthique médicale n'interdit pas la productivité

Le Code de déontologie médicale interdit l'intéressement au rendement, puisque l'article R. 4127-97 du Code de la santé publique dispose : Un médecin salarié ne peut en aucun cas accepter une rémunération fondée sur des normes de productivité, de rendement horaire ou toute autre disposition qui aurait pour conséquence une limitation ou un abandon de son indépendance, ou une atteinte à la qualité des soins. Ce dispositif n'interdit pas que les médecins réfléchissent à la meilleure organisation des soins permettant à ceux-ci d'être plus sécurisés avec une plus grande productivité ; c'est ce que veut résoudre la spécialisation avec les soins en séries identiques de patients. Ce qu'interdit l'humanisme médical c'est de lier la rémunération à la productivité, ce qui est quelque peu spécieux lorsque cela est imposé aux médecins salariés alors que les médecins libéraux peuvent y échapper !

Les patients recherchent les spécialistes et démontrent ainsi leur adhésion à cette productivité. La limite, qui est fondamentale, réside dans le fait que le médecin face à une situation qui exige de son temps, ne peut s'en dispenser car in fine l'intérêt du patient passe avant son intérêt personnel. L'éthique médicale doit permettre de résoudre ce conflit en un dialogue continu que chaque médecin doit mener. Salariés ou libéraux, ces médecins obéissent aux mêmes impératifs moraux. La formation des médecins doit insister sur ces servitudes qui font la grandeur de la fonction médicale.

### 2- La productivité médicale est contrainte par l'éthique

La société qui recherche toujours plus pour toujours moins cher, doit comprendre que tout ne peut être possible ; la raison doit l'em-

porter face à des revendications des patients aussi aberrantes que le recours aux soins gratuits. Certes, des gains de productivité peuvent être possibles, mais les médecins ne peuvent imaginer leur fonction sous la férule d'un ingénieur de production comme cela existe dans l'industrie. Dans ce sens, l'économie de la santé ne s'apparente pas à l'économie industrielle : entre les deux il y a le malade qui fait la différence. Le malade impose une main-d'œuvre soignante nombreuse et toujours mieux formée, le malade exige des soins médicaux appropriés selon les dernières découvertes médicales. Pour éviter que le malade ne se transforme en fossoyeur de ses propres intérêts, le médecin doit résister ; l'éthique médicale est là pour lui accorder ce rempart, qui, pour ne pas être galvaudé, doit être avancé avec bonne foi. La morale médicale suppose une très grande rigueur personnelle et nul médecin ne doit se retrancher derrière des règles professionnelles pour éviter d'en faire plus alors qu'il le pourrait. La fonction médicale, plus que tout autre, demande à ceux qui l'ont embrassée une très grande honnêteté. Combien de directeurs se heurtent à des raisonnements spécieux qui vicient l'honneur médical. Le recours à l'éthique doit obéir au tact et à la mesure. Alors le malade ne peut que s'y résoudre et l'administration ne peut qu'y déférer.

Le dialogue productivité-éthique est à la mesure de la grandeur et des vicissitudes de la fonction médicale. Les médecins doivent comprendre que leur fonction n'est pas ordinaire, mais, en contrepartie, la société doit exiger leur respect. La fonction médicale ne peut être associée à la recherche du gain, qui verse très vite à la cupidité. A contrario, la société doit comprendre qu'une bonne médecine ne peut être pratiquée par des médecins mal rémunérés ou dont les revenus sont jaloués. Là encore, un compromis doit être trouvé. Le dialogue productivité-éthique doit permettre d'apporter la solution.

#### CONCLUSION GÉNÉRALE

Romain Roland (1868-1947), écrivain célèbre du début du XXe siècle naissant, en appelait aux hommes de bonne volonté (Jean-Christophe, roman publié de 1904 à 1912 ; Au-dessus de la mêlée, 1914-1915).

Il est de l'intérêt de tous que l'entente préside aux destinées de l'institution hospitalière. Certes, il ne s'agit pas d'un intérêt pécuniaire immédiat, mais de l'intérêt de tous ceux qui ne peuvent être soignés ailleurs qu'à l'hôpital. Il ne s'agit pas seulement de pauvres, tous, peu ou prou, pour des raisons d'urgence vitale ou pour des maladies exigeant une haute plus-value mettant en branle des équipes très spécialisées, ont ou auront à connaître du système hospitalier. C'est dire que celui-ci est sollicité et ne peut périlcliter sans bouleverser la société. La bonne organisation médicale hospitalière est une nécessité d'autant que les moyens financiers vont être distribués avec parcimonie, quelle que soit la couleur politique des dirigeants à la tête de l'État. Plutôt que de développer comme des « Machiavel au petit pied » des stratégies de pouvoir dont la vanité est proche de la débilite, chacun devrait s'atteler à se comprendre réciproquement et à travailler de conserve.

L'institution hospitalière ne peut fonctionner que si elle est dirigée par ceux qui sont essentiels à son fonctionnement. Les médecins, puisque c'est eux qui représentent quotidiennement l'hôpital aux malades, doivent s'investir dans la direction hospitalière. Les projets de pôle et la composition du directoire (loi HPST du 21 juillet 2009) vont dans le bon sens. La question de la direction hospitalière pourrait être résolue si le conseil de surveillance était présidé par un médecin libéré de toute activité. Il y a suffisamment de médecins dans l'édilité locale pour remplir cette tâche, en délégation du maire de la commune où est implanté l'établissement. Quant au directeur, fût-il non-médecin, son rôle reste celui du garant de l'équilibre des comptes, de la protection de l'intérêt général et de la représentativité auprès des autorités étatiques. N'est-ce pas déjà considérable ? Ne doit-il pas être aidé par un co gestionnaire médecin ? Celui-ci doit-il être élu de la communauté hospitalière, au risque d'en être l'otage, ou doit-il être nommé par le directeur sur avis conforme du directoire, qui est à majorité médicale, afin de diriger le DIM qui est la véritable direction médicale hospitalière. Voici des pistes qu'il va falloir explorer rapidement si l'on veut voir émerger de véritables structures compétitives dans un monde en mouvement perpétuel.





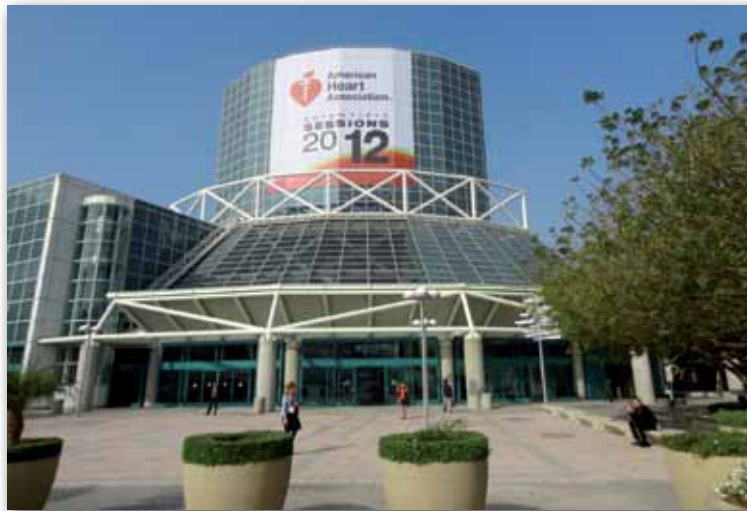


# Congrès 2012 de l'American Heart Association (AHA 2012), Los Angeles du 3 au 7 Novembre 2012



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)



Bien que la côte ouest des USA ait déjà eu l'honneur d'accueillir l'AHA, et même l'ACC, cela remonte à très longtemps, très exactement à 2001, juste après le 11 Septembre, de triste mémoire : les annulations avaient été légion et un mauvais souvenir s'était gravé dans la mémoire collective du monde cardiologique.

Comme toujours, l'organisation des « Scientific Sessions » a été impeccable, depuis les conférences de presse jusqu'aux moindres détails et chacun a pu, moyennant des marches forcées, assister aux séances désirées. Celles ayant attiré le plus de présence ont été les Late Breaking Clinical Trials, jamais décevantes, même si les autres types de présentations (mises au point, débats, posters, présentations de travaux cliniques voire de recherche pure et dure, avec leur auditoire bien spécifique) étaient parfaitement à la hauteur.

La fréquentation d'autrefois n'est pourtant pas atteinte et si l'on arrive péniblement à 20000 participants, les organisateurs sont maintenant satisfaits ! Les années heureuses où l'AHA dominait de la tête et des épaules

les autres congrès avec des affluences atteignant 25000 personnes ne sont plus qu'un lointain souvenir.

**ASPIRE (Aspirin for the Prevention of Recurrent Venous Thromboembolism after a first unprovoked event)**

L'étude ASPIRE a été présentée par Timothy Brighton. Cet essai a cherché à évaluer l'apport de l'acide acétylsalicylique (ASA, Aspirine® étant toujours une marque déposée de Bayer, depuis la fin du 19e siècle) pour prévenir la récurrence d'événements thromboemboliques chez des patients ayant présenté un premier épisode spontané. Ces patients sont à plus haut risque de récurrence. Les anticoagulants sont efficaces pour prévenir ces récurrences, mais avec les inconvénients inhérents aux anticoagulants traditionnels, seuls jusqu'ici étudiés dans cette indication.

ASPIRE a porté sur 822 patients ayant déjà présenté un premier épisode « non provoqué » (c'est-à-dire sans cause déclenchante classique), et ayant reçu un traitement anticoagulant classique (AVK) durant 3 à 24 mois. Ils ont été randomisés sous Aspirine 100 mg/j ou placebo pour une durée de 4 ans. Le traitement devait être débuté si possible dans les 6

semaines suivant l'arrêt de l'AVK.

Le critère principal d'évaluation d'ASPIRE est la somme des récurrences thromboemboliques (TVP, EP ou les deux). Deux critères secondaires d'évaluation pré spécifiés concernent, la somme des épisodes thromboemboliques, IdM, AVC et décès cardio-vasculaires d'une part, et l'autre associe les épisodes hémorragiques majeurs pour évaluer le bénéfice clinique net d'autre part. Tous les événements ont été analysés et validés par un comité indépendant et l'analyse est en intention de traiter (ITT). L'âge moyen des patients est de 54 ans, avec 54% d'hommes. L'épisode initial est une TVP pour 57% des cas, une EP pour 28% et les deux dans 14% des cas.

La durée d'anti-coagulation est inférieure à 3 mois dans 1% des cas, de 3 à 6 mois pour 24% et supérieure à 6 mois pour 75% des patients. La médiane de suivi dans l'étude est de 40 mois. La compliance est bonne avec 22% d'arrêt de l'Aspirine et 28% d'arrêt du placebo à 2 ans. (Tableau 1)

Le bénéfice clinique apparaît bien avant le 6e mois et ensuite se maintient. L'analyse des sous-groupes montre des résultats homogènes. Le critère principal d'évaluation n'est pas significatif mais la tendance au bénéfice est nette, et il est probable (quoique spéculatif) que sur un échantillon plus large, l'étude aurait pu être positive. D'autre part, 20% des événements sont survenus chez des patients qui avaient interrompu leur traitement entre-temps, d'où une perte de puissance de l'étude expliquant une décision d'analyse en traitement réellement reçu (« per protocole »). L'analyse du critère principal en fonction du traitement réellement reçu montre d'ailleurs un RR à 0.65, significatif. La méta analyse des résultats de ASPIRE couplés à ceux de WARFASA confirme l'efficacité sur le CEP et sur le critère secondaire d'efficacité, sans excès significatif de saignements sérieux.

### Conclusion des auteurs de ASPIRE

- l'essai ASPIRE, en association avec d'autres résultats, donne des preuves nettes que l'aspirine à faible dose a un effet préventif sur la MTEV et les événements vasculaires majeurs chez les patients ayant eu un accident initial de type MTEV,
- l'aspirine est une option valable pour les patients incapables ou ne voulant pas poursuivre l'anticoagulation après la durée du traitement initial,
- c'est un traitement simple, largement répandu, bon marché, bien toléré avec des risques

	Placebo	Aspirine	RR	p
Nb patients	411	411		
CEP nb cas	73	57	0.74	0.09
Récidives TVP %	6.5	4.8	0.86	0.50
Récidives EP ± TVP %	2.7	1.5	0.57	0.06
CES événements nb cas	88	62	0.66	0.01
IdM nb cas	6	2		
AVC nb cas	5	4		
Décès cardio-vasculaires N	8	4		
Saignements majeurs N	6	8		
Bénéfice clinique net N	99	71	0.67	0.01
saignements N	8	14	1.72	0.22

Tableau 1

hémorragiques mineurs et dont le bénéfice dépasse la prévention de la MTEV.

**Notre opinion :** l'essai ASPIRE, malgré un effectif plutôt réduit, répond à une question importante : le traitement AVK post-MTEV peut être relayé par de l'aspirine à faible dose, avec un certain bénéfice pour les patients, peu ou pas d'inconvénients sérieux et pour un prix dérisoire. La MTEV coûte cher en matière de santé publique, son incidence est celle des AVC et le taux de récurrence est de 30% sur 10 ans si le traitement AVK est stoppé, avec une mortalité de 4 à 10%, un syndrome post phlébitique fréquent. Les AVK sont très efficaces à INR 2 à 3, et même en visant un INR entre 1,5 et 2,0 avec un taux d'hémorragies autour de 1% annuellement ; l'aspirine à 100 mg/j l'est un peu moins mais bien plus que le placebo. Compte-tenu de la positivité du critère d'efficacité principal d'ASPIRE et du bénéfice clinique net, sans saignements excessifs, l'Aspirine semble un candidat à considérer en relais des anticoagulants dans ce type de population post-MTEV. Ce résultat devra toutefois être mis en perspective avec le développement des nouveaux anticoagulants oraux (NOACs) qui risquent de modifier la donne; mais vu le prix de l'aspirine comparé aux NOACs, un raccourcissement du traitement anticoagulant avec relais par aspirine devra être testé, au moins à visée économique. Une autre question est celle du moment du début du relais AVK – ASA ou NOAC – ASA : 3, 6 mois, plus ? L'enjeu économique majeur du développement commercial des NOACs pour les laboratoires qui en produisent risque de repousser ce type d'essai à des dates très éloignées, à moins que des agences de régulation s'emparent de la question et financent un/des essais : la FDA, l'agence européenne du médicament...

**ARCTIC (Assessment by a double Randomization of a Conventional antiplatelet strategy versus a monitoring-guided strategy for DES implantation and of Treatment Interruption versus Continuation one year after stenting)**

**Gilles Montalescot (Paris)**

**a présenté les résultats de l'essai ARCTIC, qui a évalué l'intérêt d'adapter les traitements antiagrégants en fonction de la réponse individuelle évaluée chez chaque patient, pour tenter de réduire les complications ischémiques après procédure interventionnelle avec DES.**



Gilles MONTALESCOT

On sait en effet que les patients non répondeurs au Clopidogrel ont un taux de récurrences ischémiques plus élevé avec tous les risques associés.

Dans ARCTIC, les patients ont été randomisés dans un groupe avec traitement ajusté en fonction des tests plaquetaires, comparé à un groupe avec traitement conventionnel. Dans le bras ajustement, le test VerifyNow® pour le P2Y12 et pour l'Aspirine était réalisé avant angioplastie et à J14 pour adapter le Clopidogrel, puis tous les patients ont été suivis durant 12 mois. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès, IdM, AVC, thromboses de stent et revascularisations urgentes à 12 mois.

Les inclusions ont porté sur des patients devant avoir une angioplastie planifiée avec stents actifs. Si le test de réactivité plaquettaire ou ARU pour l'aspirine restait  $\geq 550$ , les patients recevaient 500 mg d'Aspirine IV supplémentaire. Si le test d'inhibition plaquettaire était  $\leq 15\%$  et/ou le PRU  $\geq 235$  pour le P2Y12, les patients recevaient du Clopidogrel additionnel pour atteindre au moins 600 mg ou du Prasugrel 60 mg et étaient ensuite sous Clopidogrel 150 mg/j ou Prasugrel 10 mg/j. De plus, un anti Gp IIb/IIIa était employé durant la procédure. Le deuxième test plaquettaire était effectué à J 14. Si l'ARU restait  $\geq 550$  la dose d'entretien d'Aspirine était doublée. Si les tests pour le P2Y12 restaient insuffisants, la dose d'entretien du Clopidogrel était majorée de 75 mg au moins ou les patients étaient passés sous Prasugrel 10 mg/j. Si le pourcentage d'inhibition plaquettaire était supérieur à 90%, la dose de Clopidogrel était réduite de 150 à 75 mg, et s'ils étaient sous Prasugrel les patients étaient convertis sous

	Conventionnel	adaptation RR	p
Nb patients	1227	1213	
Décès %	1.6	2.3	1.41 0.24
Infarctus %	28.4	30.3	1.08 0.32
Thrombose stent %	0.7	1	1.34 0.51
AVC ou AIT %	0.6	0.7	1.15 0.78
Revasc. urgente %	4.2	4.5	1.06 0.76
Saignement majeur %	3.3	2.3	0.70 0.15
Saignement mineur %	1.7	1.0	0.57 0.12
<b>Tous saignements %</b>	<b>4.5</b>	<b>3.1</b>	<b>0.69 0.08</b>

Tableau 2

Clopidogrel 75 mg.

La population incluse est banale, avec un âge moyen de 63 ans, 37% de diabétiques, 32% sous IPP. Le test initial montre un taux de non répondeurs à l'Aspirine de 7.6% et aux thiénoxyridines de 35%. Les taux de non répondeurs à J14 restent de 3.9% pour l'Aspirine et 15.6% pour les thiénoxyridines. Le critère principal d'évaluation à 1 an montre un taux d'évènements de 31.1% dans le bras classique contre 34.6% dans le bras adaptation avec un RR à 1.13 ( $p = 0.096$ ). Sur les taux de thromboses de stents et revascularisations urgentes, on note 4.9% d'évènements dans le bras adaptation et 4.6% dans le bras conventionnel avec un RR à 1.06 ( $p = 0.77$ ). L'analyse selon les sous-groupes pré spécifiés ne montre aucune hétérogénéité que ce soit pour le CEP ou pour le critère secondaire. (Tableau 2)

**Notre opinion :** ARCTIC ne démontre pas d'impact significatif de l'adaptation des doses d'antiagrégants et aucun intérêt à l'adaptation personnalisée des doses pour chaque patient avec l'emploi d'un test d'agrégation plaquettaire. L'étude GRAVITAS avait de même montré que le doublement de la dose de Clopidogrel ne donnait aucun bénéfice. Et dans TRIGGER PCI le passage au Prasugrel n'a pu être testé plus avant, l'étude ayant été arrêtée pour défaut de pertinence. Dans la mesure où il s'agissait de patients à faible risque avec un taux faible d'évènements défavorables, et où, de plus, une majorité de patients étaient des bons répondeurs, on peut également se poser la question d'une dilution du bénéfice éventuel dans le groupe principal, d'emblée protégé par une dose classique (sans compter la présence de Prasugrel dans une proportion significative de patients). Le problème sera de toute façon probablement résolu avec la pénétration croissante des nouveaux traitements (Prasugrel, Ticagrelor) et en développement, qui devraient donner moins de résistances.



### TRILOGY-ACS-PFS (Acute Coronary Syndromes - Platelet Function Substudy)

**L'étude TRILOGY-ACS-PFS a été présentée par Paul A. Gurbel. C'est une sous étude de l'étude principale TRILOGY-ACS portant sur un sous-groupe de patients dont la fonction plaquettaire a été testée en cours d'étude, pour tenter de corrélérer la réactivité plaquettaire résiduelle sous traitement avec les événements ischémiques observés.**

L'étude principale portait sur 9326 patients avec un angor instable ou un SCA non ST+, traités médicalement, randomisés au Prasugrel 10 mg/j (5 mg si poids < 60 Kg ou âge ≥ 75 ans) vs. Clopidogrel 75 mg/j, les patients recevant tous de l'Aspirine < 100 mg/j. Un sous-groupe de 2690 patients a fait l'objet de tests de réactivité plaquettaire par le VerifyNow® P2Y12 en base, après 2 heures, et à 1, 3, 6, 12, 18, 24 et 30 mois. Le critère principal d'évaluation de TRILOGY-ACS-PFS a été la somme des décès cardio-vasculaires, IdM et AVC sur les 30 mois de suivi. Les patients randomisés étaient identiques à ceux de l'étude principale. L'analyse de la réactivité plaquettaire montre des résultats comparables en base dans les deux groupes, mais ensuite, dès la deuxième heure, la réactivité résiduelle est significativement plus élevée sous Clopidogrel 75 que sous Prasugrel 10, et la différence se maintient tout au long des 30 mois de suivi. Sous Prasugrel 5 mg/j (dans le sous-groupe désigné), la différence en base et à 2 heures n'est pas observée mais le Prasugrel est ensuite supérieur au Clopidogrel jusqu'à 18 mois inclus, et redevient neutre à 24 et 30 mois, chez les 75 ans et plus ; pour les patients de moins de 75 ans et/ou de moins de 60 Kg, les résultats sont identiques sauf à 24 mois où le Prasugrel reste supérieur au Clopidogrel. À J 30, le Prasugrel 10 mg est plus efficace que le Prasugrel 5 mg. Le taux de patients gardant un PRU > 208 est d'environ 50% durant tout le suivi sous Clopidogrel, contre moins de 20% sous Prasugrel.

Lorsqu'on analyse la corrélation entre la valeur de PRU à J 30 et la survenue d'événements ischémiques, rien de nettement significatif n'émerge (p = 0.07). La courbe ROC analysant la corrélation entre le PRU à J 30 et la survenue d'un événement du CEP montre une spécificité de 59% et une sensibilité de 47%, autant dire : rien d'utilisable pour prédire les événements adverses. TRILOGY-ACS-PFS montre à nouveau que si les patients avec une réactivité plaquettaire résiduelle ont un risque d'événements accru, l'utilisation de la réactivité plaquettaire pour prévoir la survenue d'événements ischémiques a contrario ne marche pas, à rapprocher

des résultats décevants observés dans l'étude ARCTIC.

### Conclusion des auteurs de TRILOGY – ACS – PFS

- Les valeurs du PRU ont été en permanence inférieures sous prasugrel vs. Clopidogrel, dans tous les groupes; la réponse sous prasugrel 5 mg a été inférieure à celle de 10 mg,
- en analyse univariée, mais pas multivariée, entre la réactivité plaquettaire et les événements ischémiques chez les patients pris en charge médicalement post-SCA, les résultats diffèrent des essais précédents,
- l'absence de corrélation indépendante entre la réactivité plaquettaire et les événements ischémiques peut expliquer des résultats semblables entre les groupes dans l'essai principal TRILOGY – ACS.

**Notre opinion :** cette sous-étude a eu le mérite d'exister, car des questions se posaient sur les corrélations entre la réactivité plaquettaire et l'évolution post-SCA. Cela étant, les comparaisons au Clopidogrel, pour intéressantes qu'elles soient au plan académique, commencent à faire partie de l'histoire, les nouveaux antiplaquettaires, le Prasugrel à la dose de 10 ou 5 mg/j, voire le Ticagrelor et sans doute d'autres bientôt, prenant de plus en plus le relais, grâce à un effet plus régulier, plus rapide et prévisible, sans avoir besoin de tests et d'adaptations posologiques.

### FREEDOM (Future REvascularization Evaluation in patients with Diabetes mellitus: Optimal management of Multivessel disease)

**Valentin Fuster (New York, NY, USA) a présenté les résultats de FREEDOM, essai important qui a comparé la revascularisation par angioplastie avec stents actifs (DES) contre le pontage coronarien (PAC) chez les patients diabétiques, sujet depuis longtemps débattu et non résolu de manière définitive.**



Valentin FUSTER

Les inclusions de FREEDOM ont porté sur des patients diabétiques de type 1 ou 2, avec des lésions significatives sur les segments coronariens principaux, devant être revascularisées, accessibles aux deux techniques, et randomisés entre angioplastie avec stents actifs et pontages avec ou sans CEC. Les angiographies

d'inclusion sont toutes revues par un interventionnel et un chirurgien liés à l'essai.

Tous les traitements médicamenteux protecteurs sont fortement encouragés à l'emploi dans les deux bras de l'étude, pour obtenir une HbA1c < 7% en utilisant le protocole de l'essai ACCORD (on suppose qu'à l'époque, les résultats douteux de ce protocole de réduction de la glycémie plus qu'intensif n'étaient pas connus). La PA cible est < 130/80 mm Hg. Au plan chirurgical, l'utilisation de l'AMIG pour l'IVA est encouragée et la méthode (classique ou à cœur battant) est laissée à l'appréciation du chirurgien. Dans le groupe PCI, la procédure doit se faire dans les 14 jours de la randomisation et le vaisseau le plus responsable d'ischémie doit être abordé en premier, des stents actifs sont implantés chez tous les patients et le même modèle de stent doit être employé pour un patient donné (Cordis ou Boston Scientific). L'étude a été conçue en supériorité sur un suivi de 5 ans, avec une médiane effective de suivi de 3.8 ans. Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme des décès, IdM et AVC non mortels. Plusieurs critères secondaires sont, également, pré spécifiés dont les MACCE (décès, AVC, infarctus et revascularisations complémentaires), la survie, l'analyse économique et la qualité de vie. Les patients inclus doivent avoir au moins deux lésions de 70% ou plus sur deux vaisseaux principaux épicaudiques différents, et une indication de revascularisation basée sur l'angor ou une ischémie myocardique documentée. Les lésions du tronc sont un critère d'exclusion. Les procédures de revascularisation et les définitions des événements sont strictement encadrées par le protocole afin d'obtenir l'étude la plus pure possible.

Dans le groupe angioplastie, les patients reçoivent de l'Aspirine et du Clopidogrel à au moins 300 mg, l'emploi des anti-Gp IIb/IIIa est systématique sauf contre-indication et les patients sont maintenus sous ASA indéfiniment et Clopidogrel 75 mg/j durant au moins 1 an. Les groupes sont parfaitement symétriques. La grande majorité des patients dans les deux bras sont maintenus sous ASA au long cours, les autres traitements protecteurs (statines, bêta-bloquants, IEC ou ARA2) sont massivement utilisés. Près de 33.000 patients ont été examinés, 10% retenus comme éligibles, 1.900 ont donné leur consentement, environ 150 n'ont pu être analysés par la suite. L'âge moyen a été de 63.15 ans, 72% d'hommes, IMC 29.7 kg/m<sup>2</sup>, HbA1c 7.8%, 85% d'hypertendus, 27% d'insuffisants cardiaques, 84% de dyslipidémiques. Il existait 5.7 ± 2.2 lésions significatives par patient. Après

	PCI	PAC	p
N	953	947	
CEP % à 5 ans	26.6	18.7	0.005
IdM % à 5 ans	13.9	6.0	< 0.0001
Décès % à 5 ans	16.3	10.9	0.049
AVC % à 5 ans	2.4	5.2	0.034**
Revascularisations 1 an %	13	5	< 0.0001
MACCE 1 an %*	17	12	0.004
CEP Selon Syntax score : p = 0.58 pour l'interaction			
Syntax ≤ 22	23.2	17.2	
Syntax 22 - 32	27.2	17.7	
Syntax ≥ 33	30.6	22.8	

Tableau 3 : \*MACCE (décès, AVC, IdM, revascularisation) : pas de différence jusqu'à 6 mois. Les différents sous-groupes testés ne montrent aucune hétérogénéité à l'exception notable des sites nord-américains, où la PCI fait nettement moins bien (p = 0.049), reflétant sans doute le faible débit de nombreux opérateurs.

\*\*Les AVC survenus suite au PAC sont aussi plus graves : NIH > 4 : 55% contre 27% et Rankin > 1 : 70% vs. 60%.

un surcroît d'événements dans la 1ère année, les courbes de CEP se séparent à l'avantage du PAC et continuent de diverger fortement à 5 ans. (Tableau 3)

#### Conclusion des auteurs :

- Chez des diabétiques avec une maladie coronaire évoluée, le PAC a été significativement bénéfique comparativement à la PCI [avec DES]. Les IdM et la mortalité toutes causes ont été réduits indépendamment alors que le taux d'AVC a augmenté un peu,
- Il n'a pas été trouvé d'interaction significative entre l'effet du PAC sur le CEP et le score SYNTAX ou tout autre critère pré spécifié,
- le PAC est la méthode à privilégier lors de la revascularisation des diabétiques avec atteinte coronaire multi tronculaire.

**Notre opinion :** Ce travail devait être fait pour s'assurer de la position respective de la PCI et du PAC à l'ère des stents actifs, traitement considéré optimal pour le diabétique, fréquemment multi tronculaire, mais aussi des traitements optimaux pouvant égaliser les chances de deux approches différentes en réduisant fortement les événements (LDL cible < 0.7 g/l, PAS < 130/80, HbA1c < 7.0%). En effet, aux USA sont pratiquées 1 million de revascularisations chaque année, toutes méthodes confondues, dont 35% chez des diabétiques, lesquels souffrent de complications évolutives plus graves et nombreuses. Les études précédentes n'ont pas utilisé systématiquement des DES ni d'ailleurs les artères mammaires internes, ni le PAC à cœur battant (« off-pump »). FREEDOM est de méthodologie parfaite, et confirme qu'à l'ère des DES avec les derniers progrès techniques, le PAC reste supérieur à la PCI pour les

diabétiques pluri tronculaires. Cela étant, le type de traitement n'est pas neutre, on le sait, sur le suivi ultérieur : un diabétique ponté a plus de probabilité d'adopter un mode de vie approprié (et/ou d'y être plus fortement incité par son équipe soignante) qu'un patient stenté, et cet aspect post-intervention n'a pas du tout été abordé, de même que l'effet éventuel de cette interférence (IMC, HbA1c... au décours). Mais tous les signaux (sauf les AVC, curieusement) sont favorables au PAC, malgré l'effet de dilution d'un traitement médicamenteux optimisé. De plus, si une surveillance de 5 ans paraît raisonnable, elle ne résume pas l'évolution post-PAC ou post-PCI.

### UMPIRE (Use of a Multidrug Pill In Reducing cardiovascular Events)

**Simon Thom a rapporté les résultats de l'essai UMPIRE, évaluant la « polypill » en termes de compliance et d'impact sur la correction des facteurs de risque.** Ce travail a été financé par l'UE. Si dans les pays pauvres de nombreux patients ne reçoivent aucun traitement pour des pathologies comme les coronaropathies ou les AVC, ou un nombre de traitements très inférieur aux classes validées, même dans les pays plus riches, la compliance à l'ensemble des classes protectrices est loin d'être la règle ; dès lors, l'idée d'un traitement systématique avec intégration dans un seul contenant paraît séduisante, d'autant que relativement économique. UMPIRE a porté sur 2004 patients avec une pathologie cardio-vasculaire établie, ou ayant un risque cardio-vasculaire à 5 ans  $\geq$  15% selon les équations usuelles, recrutés en Inde et dans 3 villes européennes (Dublin, Londres et Utrecht), randomisés à la « polypill » ou sous prise en charge classique et suivis durant 24 mois ou jusqu'à fin de l'essai. Deux versions de polypill étaient disponibles, contenant 75 mg d'Aspirine, 40 mg de Simvastatine, 10 mg de Lisinopril, enfin 50 mg d'Aténolol ou bien 12.5 mg d'Hydrochlorothiazide, le choix entre les deux formulations étant laissé au prescripteur. La polypill était fournie gratuitement aux patients, les traitements conventionnels étaient à leur charge ou selon le système de remboursement en place dans chaque pays. La médiane de suivi a été de 15 mois. Les patients étaient déjà bien traités : au moins deux antihypertenseurs dans 68% des cas, 88% sous statine, 91.4% sous antiplaquettaire ; toutefois 62% seulement recevaient l'ensemble des traitements indiqués dans leur cas. Signalons 28% de diabétiques, une PA initiale raisonnable de 137.4 mm Hg, 88% ayant une pathologie CV. (Tableau 4) L'ampleur de ces résultats est remarquable. L'étude des sous-groupes montre une meilleure

	Polypill	Classique	Effet	p
Adbérence %	86	65	1.33	< 0.0001
PAS mm Hg	129.2	131.7	- 2.6	0.0005
LDL-C mmoles/l	2.18	2.29	- 0.11	0.0005
<b>Critère secondaire</b>				
PAD	72.8	75.2	-2.5	< 0.0001

Tableau 4

leure compliance sous cette « polypill », y compris pour les patients européens. La sécurité est bonne avec une absence de signal délétère.

### Conclusion des auteurs :

- une association à doses fixes (ADF) incorporant de l'aspirine, une statine, deux antihypertenseurs améliore l'adhérence au traitement, la PA et le niveau de cholestérol chez les patients ayant une pathologie CV établie et ceux à risque CV significatif

- l'effet comporte une augmentation de l'adhérence de 33% sur un suivi médian de 15 mois ayant à l'inclusion un taux inhabituellement élevé de médicaments appropriés à leur état

Notre opinion : cette approche « one pill » ou « polypill » semble valable, non seulement dans les pays défavorisés où elle permet un accès aux soins sans coût excessif, mais même dans les pays plus riches où elle améliore la compliance et donc la correction des paramètres de risque cardio-vasculaire, sans nier l'aspect médico-économique, puisqu'on y place des produits génériques ayant fait leurs preuves. La « polypill » fait son chemin. Même si les méthodologistes diront qu'il ne manque plus qu'une étude de morbi-mortalité, les critères d'efficacité validés ici ont été de longue date corrélés à la réduction de la morbi-mortalité. UMPIRE pose les jalons d'une approche efficace de la prévention CV sur de vastes populations et pour des coûts plus que raisonnables. Ce qui n'empêchera pas des adaptations personnelles éventuelles.

### DAL-OUTCOMES

#### Les résultats de dal-OUTCOMES présentés par

**Gregory G. Schwartz (Denver, Colorado, USA) étaient attendus, suite à l'annonce de l'arrêt prématuré de l'étude et à l'abandon du développement de cette molécule par le laboratoire**

**Roche.** Les inhibiteurs de la CETP, censés augmenter le HDL-C, ont connu des fortunes diverses :

le Torcetrapib de Pfizer a été écarté après un essai défavorable, accusé d'augmenter les événements indésirables par (au moins) un effet minéralo-corticoïde. L'Anacetrapib de MSD a jusqu'ici donné de grands espoirs (étude DE-



Gregory G. SCHWARTZ



FINE très prometteuse) et le 3e larron, le Dalcetrapib n'avait pas montré de bénéfice très net. Il s'agit ici sans doute de la dernière fois qu'on en entend parler.

L'étude a porté sur des patients ayant présenté un SCA récent, évaluant l'impact du Dalcetrapib contre placebo sur les risques de récurrences d'événements coronariens ou d'AVC. Les inclusions ont porté sur 15871 patients de 45 ans et plus, avec un syndrome coronarien avec bio marqueurs positifs ou dans le cas contraire une preuve objective d'ischémie myocardique, déjà traités correctement pour le LDL cholestérol. Après une phase de 4 à 12 semaines sous placebo seul, les patients étaient randomisés sous Dalcetrapib 600 mg/j ou placebo et suivis jusqu'à survenue de 1600 événements du critère d'évaluation principal. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès coronariens, infarctus non mortels, AVC, hospitalisations pour angor instables et arrêts cardiaques ressuscités. A la deuxième analyse intermédiaire, alors que 71% des événements cliniques avaient été comptabilisés, l'arrêt de l'étude a été recommandé par le DSMB pour futilité, après une médiane de suivi de 31 mois. La population étudiée comprend en particulier 87% de SCA avec bio marqueurs positifs, 97% sont sous statines, les autres traitements recommandés sont employés activement, 91% ont été revascularisés par angioplastie ou pontage avant la randomisation. A l'entrée dans l'étude, le LDL moyen est à 0.76 g/l, le HDL à 0.42 g/l et les triglycérides à 1.34 g/l. Sous traitement on observe une élévation du HDL de l'ordre de 30% de la valeur initiale, le LDL ne change pas significativement. L'Apo A1 augmente de 10 % environ. Le CEP est totalement neutre avec un p à 0.52. (Tableau 5) On doit se demander pourquoi le Dalcetrapib, malgré une augmentation du HDL de l'ordre de 30%, n'a pas modifié le risque cardio-vasculaire. Une première explication est que dans cette série de patients on n'observe pas de corrélation entre le taux de HDL initial et le risque cardio-vasculaire ultérieur. D'autre part on observe une TA systolique légèrement supérieure sous Dalcetrapib, de l'ordre de 0.6 mm Hg par rapport au groupe placebo, bien que le Dalcetrapib n'ait aucune influence sur les taux d'Aldostérone, de bicarbonates ou de potassium. De plus la CRPh est plus élevée de l'ordre de 18 % sous Dalcetrapib. Ces différents éléments pourraient avoir contrebalancé un éventuel bénéfice du Dalcetrapib. Plus profondément, cela amène à se poser la question du bien fondé de l'approche « inhibition de la CETP » : est-ce qu'un HDL-cholestérol plus élevé est forcément protecteur, plus élevé ne voulant pas forcément dire plus actif ? Les autres études en cours sur les autres

	Dalcetrapib	Placebo	RR	p
CEP %	9.2	9.1	1.04	0.52
Décès coronariens %	1.6	1.8	0.94	0.66
Infarctus non mortels %	5.9	6.0	1.02	0.80
Angor instable %	1.3	1.3	0.91	0.54
Arrêts cardiaques %	0.2	0.1	1.41	0.40
AVC ischémiques %	1.4	1.0	1.25	0.16
Décès %	3.1	3.4	0.99	0.90
Revascularisations %	9.5	9.6	1.00	0.97

Tableau 5

inhibiteurs en développement, Anacetrapib avec REVEAL et Evacetrapib avec ACCELERATE, permettront dans un futur proche de répondre à la question.

### BLOCK HF

**L'étude BLOCK HF a été présentée par Anne B. Curtis (Buffalo, NY) a évalué la stimulation bi ventriculaire comparée à la stimulation du VD seul chez les patients appareillés pour des BAV de haut degré, pour tenter de prévenir le risque d'évolution vers l'insuffisance cardiaque.**

Les patients étaient appareillés avec un pacemaker resynchroniseur (CRT) systématiquement, ou en cas d'indication de défibrillateur par un CRT-D. Durant deux mois les traitements médicamenteux, notamment les bêtabloquants ont été optimisés, les patients étant stimulés dans le seul VD. Puis selon la randomisation ils étaient laissés ainsi ou commutés en stimulation bi ventriculaire.

Les inclusions ont porté sur des patients avec un BAV nécessitant l'appareillage, une FEVG  $\leq$  50%, en classe NYHA 1 à 3, sans indication impérative à la CRT, et sans implantation antérieure de stimulateur ou de DAI. Le suivi moyen a été de 3 ans. Le critère principal d'évaluation est la somme des décès, prises en charge urgente pour insuffisance cardiaque, et augmentation de l'ITSVG de  $\geq$  15% en échocardiographie. À l'inclusion la FEVG est de l'ordre de 43% dans le groupe pacemaker et de 33% dans le groupe DAI. On observe une réduction significative du CEP avec la stimulation bi ventriculaire avec un RR à 0.74. Le critère décès et insuffisance cardiaque est également significativement réduit avec un RR à 0.73, de même que le critère décès ou hospitalisation pour insuffisance cardiaque avec un RR à 0.78. Le critère mortalité, bien qu'avec une tendance au bénéfice, n'atteint pas la significativité. On observe également un taux non nul de crossovers, notamment du groupe VD vers le groupe bi ventriculaire. **BLOCK-HF est en faveur de la CRT d'emblée chez les patients implantés pour un BAV et ayant une dysfonction systolique VG, même modérée.**

**RELAX-AHF**

**John R. Teerlink** (San Francisco, CA, USA) a présenté les résultats de RELAX-AHF, une étude de phase 3 sur la Serelaxine dans le traitement de l'insuffisance cardiaque aiguë.



John R. TEERLINK

La Relaxine est naturellement sécrétée durant la grossesse et explique en partie les modifications observées durant la grossesse, à savoir une amélioration du débit cardiaque, une baisse des résistances vasculaires systémiques, une amélioration de la compliance artérielle, du débit sanguin rénal et de la clairance de créatinine, toutes propriétés qui semblent les bienvenues pour traiter un insuffisant cardiaque. L'étude de phase 2 avait confirmé ces propriétés et montré une réduction de mortalité cardio-vasculaire, permettant d'autre part de déterminer la dose optimale active de 30 µg/Kg/j par voie IV. Les inclusions portent sur des patients admis pour insuffisance cardiaque aiguë, avec dyspnée de repos ou au moindre effort, des signes de congestion pulmonaire sur la radiographie de thorax, un BNP ≥ 350 pg/ml ou un NT pro BNP ≥ 1400 pg/ml, ayant déjà reçu au moins 40 mg de Furosémide IV, avec une TA systolique > 125 mm Hg, une fonction rénale altérée (MDRD de 30 à 75), un poids de moins de 160 Kgs, et randomisés dans les 16 heures. Le traitement est administré contre placebo durant les 48 premières heures. Le critère d'évaluation principal est la dyspnée, évaluée par le test de Likert à 6, 12 et 24 heures et par la surface sous la courbe (AUC) jusqu'à J5. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, avec un NT-proBNP à l'entrée à 5000 et un MDRD à 53 ml/mn. On note un excès de patients déjà hospitalisés pour insuffisance cardiaque dans le groupe Serelaxine, désavantage potentiel car cela traduit des patients à plus haut risque de récurrence. (Tableau 6)

La dyspnée évaluée par le test de Likert montre à chaque intervalle de mesure une tendance en faveur de la Serelaxine mais sans atteindre la significativité statistique. Toutefois par protocole, un p < 0.025 sur une seule des deux évaluations suffit à déclarer l'étude positive, ce qui est clairement le cas ici. On note également une amélioration plus marquée des signes de congestion évalués à J2 dans le bras Serelaxine, ainsi qu'une moindre fréquence d'aggravation de l'insuffisance cardiaque comparé au groupe placebo. Les doses de diurétiques utilisées sont

	Placebo	Serelaxine	RR	p
Dyspnée AUC	2308	2756		0.0075
Décès cardio-vasculaires nb	27	19	0.70	0.236
Réhospital pour IC ou IR cas	50	60	1.2	0.32
Décès CV J 180%	9.6	6.1	0.63	0.028
Décès J 180%	11.3	7.3	0.63	0.020
Séjour USIC jours	3.9	3.5		0.029
Séjour hospitalier jours	10.5	9.6		0.039
Diminution BNP > 30%	58.0	69.0		0.0002
Créatinine augmentée > 3	19.8	10.9		< 0.0001
Troponine augmentée > 20%	27.2	16.5		< 0.001

Tableau 6

également significativement réduites dans le bras Serelaxine, ainsi que le recours aux drogues vaso actives, de même que la durée de séjour en secteur de soins intensifs comme en hospitalisation globale. La tolérance est excellente, avec aucune différence d'effets secondaires globaux ou sévères par rapport au groupe placebo et au contraire une moindre dégradation de la fonction rénale dans le groupe Serelaxine.

**Notre opinion :** la Serelaxine permet une réduction supérieure de la dyspnée, une amélioration des paramètres objectifs l'insuffisance cardiaque, une réduction des signes de souffrance des organes et une de la mortalité franche à J 180. Une étude unique ne clôt pas le débat, d'autant que le critère de mortalité, le plus impressionnant, n'était qu'un des nombreux critères secondaires. Toutefois, si cela venait à être confirmé par une autre étude évaluant spécifiquement la mortalité, compte tenu de cet impact très favorable et de la bonne tolérance, ce traitement pourrait rapidement être intégré aux pratiques.

**LoDoCo**

**Mark Nidorf** (Perth, Australie Occidentale) a présenté les résultats de LoDoCo, une étude très innovante portant sur la capacité de la Colchicine à faible dose à réduire le risque coronarien.

Les lésions coronariennes responsables des épisodes d'instabilité sont, on le sait de longue date, le siège d'inflammation, matérialisée entre autres par une infiltration par de nombreux neutrophiles, et l'idée est donc de pacifier ces neutrophiles par l'emploi de la Colchicine et par la même de réduire le risque d'évolution défavorable des plaques. On sait qu'une aggravation locale de l'inflammation fragilise les plaques, augmentant fortement le risque de rupture.

La Colchicine :

- a un large éventail d'effets anti-inflammatoires et une efficacité prouvée pour la prévention de l'inflammation aiguë médiée par les neutrophiles (goutte et maladie périodique ou Fièvre Familiale Méditerranéenne)
- elle a des effets anti-inflammatoires en plus

des statines et de l'aspirine

- en dépit des problèmes d'intolérance digestive, son utilisation au long cours ne pose pas de problèmes de sécurité et ceci depuis des dizaines d'années voire plus !

L'étude LoDoCo a été conçue sur le modèle PROBE (Prospective, Randomized, Open, Blinded Endpoints : l'investigateur sait ce qu'il prescrit mais pas les critères de jugement). Elle a concerné des coronariens documentés stables depuis au moins 6 mois éventuellement pontés depuis > 10 ans ou ayant les greffons occlus ou stentés, entre 35 et 85 ans, considérés compliants au traitement habituel, qui ont reçu de la Colchicine à la dose de 0.5 mg/j ou du placebo, avec 250 patients dans chaque groupe. Du fait des problèmes de tolérance digestive de la Colchicine, il était prévu de remplacer les patients interrompant le traitement dans les 30 premiers jours tout en les gardant dans l'analyse en intention de traiter, d'où un groupe de patients analysés dans le bras Colchicine de 282 patients. Le suivi a été prévu sur au moins deux ans.

Le critère d'évaluation principal de LoDoCo est la somme des SCA, arrêts cardiaques hors hôpital et des AVC ischémiques non cardio-emboliques. On note 32 patients (11%) ayant du interrompre le traitement dans les 30 premiers jours pour intolérance digestive. La médiane de suivi a été de 3 ans. Les patients sont particulièrement bien traités au sens des recommandations, avec 94% sous antiagrégants (ASA et/ou clopidogrel), 95% sous statines à doses élevées ( $\geq 40$  mg/j d'atorvastatine), 57% sous IEC. (Tableau 7)

L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes, avec de manière anecdotique, un RR à 0.20 en l'absence de bêta blocage et à 0.24 sous IEC (versus sans IEC = 0.49). La colchicine diminue clairement les risques d'infarctus et d'angor instable non liés aux stents, de manière précoce et s'amplifiant avec la durée de traitement, avec une intolérance digestive précoce dans 11% des cas et tardive dans 5% des cas. Ce travail montre donc un impact franc de la Colchicine sur les risques évolutifs chez les coronariens, avec un NNT de 11 pour éviter l'événement adverse majeur du critère principal.

#### Conclusion des auteurs :

- la colchicine, donnée à doses faibles réduit le risque d'événements CV non liés au stent chez les coronariens stables, peut-être du fait de sa capacité à prévenir les processus inflammatoires aigus identifiés à l'origine de l'instabilité de la plaque athéroscléreuse coronaire,  
- l'implication clinique est importante : la colchicine est un médicament ancien, bien étudié,

	Placebo	Colchicine	RR	p	NNT
Nb patients	250	282			
CEP %	16	5.3	0.33	< 0.001	11
SCA %	13.6	4.6	0.33	p<<0.05	
SCA liés au stent %	1.6	1.4		NS (4 vs. 4)	
IdM non liés stent %	5.6	1.4	0.25	0.014	
AI* non lié stent %	6.4	1.7	0.27	0.011	
SCA non liés stent %	12.0	2.8	0.21	p<<0.05	
Arrêts cardiaques %	0.80	0.35	0.47	NS (2 vs. 1)	
AVC isch non CE %	1.60	0.35	0.23	NS (4 vs. 1)	

Tableau 7 : \*angor instable

disponible, aisé à utiliser, bon marché et sans effets indésirables à long terme, même en utilisation prolongée,

- des études plus étoffées, au long cours sont cependant nécessaires pour délimiter la manière optimale de son utilisation.

**Notre opinion :** LoDoCo est une étude importante, sans financement suspect, sur un médicament ancien qui revient très nettement à la mode (déjà comme anti-inflammatoire en raison des effets indésirables des anti-inflammatoires classiques). Outre cet aspect, la colchicine a pu être proposée, études à l'appui, dans les péricardites aiguës à visée initiale et en prévention des récurrences, voire les pleurésies, et voici que son utilisation à très faible dose (0.5 mg/j) en prévention des accidents coronariens reçoit un début de validation très convaincant. Avec des effets indésirables bénins et parfaitement réversibles, elle réduit notablement les récurrences de SCA (surtout non liées aux stents : -79% !) et ceci « on top » un traitement déjà parfait, pour un prix dérisoire et une ancienneté rassurante quant aux éventuels inconvénients à long terme. Il faut bien entendu confirmer sur un plus grand essai. Mais à l'heure où l'on attend des miracles qui tardent, des traitements agissant sur le cholestérol, la bonne nouvelle vient d'ailleurs ! Détail embarrassant : qui va entamer le processus d'AMM d'un médicament qui ne rapporte rien, sauf aux patients ?

#### TACT (The Trial to Assess Chelation Therapy) L'étude TACT présentée par Gervasio A. Lamas (Miami Beach, Floride, USA) a évalué l'intérêt d'un traitement chélateur des cations par l'EDTA pour réduire le risque cardio-vasculaire en post infarctus.

Les cations divalents (Fer, par exemple) sont chélatés et éliminés par voie rénale sous EDTA (Ethylène - Diamine - acide Tétracétique). Des essais très ponctuels et empiriques dès 1956 avaient revendiqué des succès dans le traitement de l'angor (Clarke). Depuis, on estime que l'usage empirique s'est poursuivi et que 100.000 patients au moins en ont « profité » aux seuls USA en 2007 ! Mais de vrais essais cliniques me-



nés sur des critères intermédiaires n'ont pas été concluants alors que certains effets indésirables ont émergé (hypocalcémies...). Les traitements chélateurs ont ainsi été proposés de longue date dans ce type d'indication sans avoir jamais été évalués de façon appropriée.

L'étude TACT a été conçue en double randomisation (4 groupes) comparant chélation vs. Placebo d'une part, et fortes doses de vitamines (B, C...) vs. Placebo, et financée de manière institutionnelle. Seul le bras chélation a été présenté à l'AHA 2012. Les patients ont reçu 40 perfusions sur  $\geq 3$  heures chacune, avec 1 perfusion hebdomadaire sur 30 semaines puis 10 perfusions d'entretien toutes les 2 à 8 semaines (Lamas GA et al. Am Heart J 2012; 163: 7-12). L'essai a eu quelques malheurs et les inclusions ont été interrompues de 2003 à 2005, puis reprises.

L'étude a porté sur 1708 patients en post infarctus, âgés de 50 ans et plus, avec une créatinine  $\leq 20$  mg/l, l'IdM index datant d'au moins 6 mois ; pas de revascularisation myocardique ou carotidienne dans les 6 mois précédents, pas d'insuffisance cardiaque, et présumés capables de supporter des perfusions de 500 ml et n'ayant pas fumé depuis 3 mois. La durée moyenne de suivi a été de 55 mois. Le critère principal d'évaluation (CEP) a été la somme des décès, récidives d'IdM, AVC, revascularisations coronaires et hospitalisations pour angor. Les perfusions actives comprenaient 3 grammes d'EDTA (dose maximale adaptée en fonction du DFGe), 7 grammes de vitamine C, 2 grammes de chlorure de magnésium et divers autres composés dilués dans 500 ml. Le groupe contrôle recevait à chaque perfusion 500 ml de sérum salé isotonique.

L'étude prévoyait d'inclure 2372 patients suivis 1 an, mais du fait d'un rythme d'inclusion lent, le comité de surveillance a recommandé de ramener le nombre de patients à 1700 avec un suivi plus long pour maintenir la puissance statistique de TACT. Pour compenser les multiples analyses du DSMB dues à la longue durée de l'étude, le seuil de signification statistique a été fixé à  $p = 0.036$ .

Au plan démographique, on notait un âge moyen de 65.5 ans, un taux de revascularisations préalables de 83 %, 32% de diabétiques, et assez bien traités selon les standards actuels (73% sous statines, 72% sous bêtabloquants, 84% sous aspirine, un LDL moyen  $\leq 0.90$  g/l). Les perfusions (55.222) ont été totalement administrées chez 65% des patients, et 76% ont reçu au moins trente perfusions sur les 40 théoriques. Les complications directement liées aux perfusions ont été rares, et sans différence significative vs. Placebo. **Le CEP a été atteint plus fréquemment sous placebo, avec un RR = 0.82 en faveur de la chélation et un p =**

	chélation	placebo	RR	p
Nb patients	839	869		
CEP* %	26.5	30.0	0.82	0.035
Décès %	10.4	10.7	0.93	0.642
Infarctus %	6.2	7.7	0.77	0.168
AVC %	1.2	1.5	0.77	0.531
revascularisations %	15.5	18.1	0.81	0.076
Hospit angor %	1.5	2.1	0.72	0.359

Tableau 8 : \*(CEP : décès, IdM, VC, revascularisation coronaire, admission pour angor)

**0.035 donc significatif.** (Tableau 8)

L'analyse en sous-groupes montre une hétérogénéité bénéficiant aux diabétiques ( $p$  d'interaction 0.02) et aux IdM antérieurs (0.03), où le traitement chélateur est plus performant : RR 0.61 avec un  $p = 0.002$  chez les diabétiques (32% de la population), contre RR à 0.96 et  $p = 0.725$  chez les non diabétiques. Les infarctus antérieurs ont un RR à 0.63 ( $p = 0.03$ ).

### Conclusion des auteurs

- le traitement de l'essai est dénué d'inconvénients de sécurité,
- l'association EDTA – vitamine C a fait ressortir un bénéfice potentiel dans le post-IdM chez les patients déjà sous traitement optimisé classique,
- toutefois, ces résultats sont inattendus et des recherches supplémentaires seront nécessaire pour les confirmer ou non et déterminer les mécanismes possibles d'action du traitement,
- TACT n'apporte pas de preuves [suffisantes] pour faire recommander la chélation en pratique clinique.

**Notre opinion :** TACT, malgré ses lourdeurs et difficultés, apporte des éléments importants :

- pas d'effet nocif d'une méthode déjà très utilisée empiriquement,
- effet intéressant dans deux situations très importantes : le diabète et les IdM antérieurs,
- le CEP surtout « entraîné » par les revascularisations, qui dépendent de nombreux autres critères potentiels que le traitement évalué (dont des critères subjectifs), et par le bénéfice des diabétiques (pas de bénéfice détecté chez les non diabétiques).

Les hypothèses pour expliquer le bénéfice portent sur la chélation des métaux lourds, et l'action anti-oxydante, ainsi que l'amélioration de la fonction endothéliale.

### FORWARD (ou FORWARD ?)

**Alejandro Macchia** (Buenos Aires, Argentine) a présenté FORWARD (Fish Oil Research with  $\omega$ -3 for Atrial fibrillation Recurrence Delaying). Les effets des acides gras polyinsaturés (PUFA) n-3 dans la prévention de la FA ont été

peu étudiés, et les résultats ont été discordants : d'un RR 0.65 à 1.15 ! Ici, les auteurs ont testé 1 g/j (ou placebo) chez des patients régularisés après avoir été en FA (cardioversion 3 à 90 jours auparavant). Ainsi, 586 patients ont été inclus (1400 prévus), le N-3 PUFA étant ajouté au traitement habituel. Hélas ! Le traitement n'a pas été bénéfique et même discrètement délétère : RR de récurrence 1.28,  $p = 0.171$ . Ainsi, soit le n-3 PUFA n'a pas d'effet sur la récurrence de FA, soit la dose n'était pas adéquate (trop faible ? car le mécanisme putatif du bénéfice est anti-inflammatoire, antioxydant et parasympathomimétique), soit les autres traitements ont été trop efficaces pour laisser place à la démonstration d'un éventuel effet bénéfique. Les n-3 PUFA à visée thérapeutique continuent de décevoir !

### OPERA (Omega-3 Fatty Acids for Prevention of Post-Operative Atrial Fibrillation)

**Robert Marchioli a présenté les résultats d'OPERA, une étude évaluant l'intérêt des n-3 PUFA dans la prévention des FA postopératoires dans la chirurgie cardiaque qui concernent 35 à 55% des patients, principalement jusqu'au 4e jour postopératoire.**



Robert MARCHIOLI

Les mécanismes en sont mal connus, sans doute au moins partiellement inflammatoires et la pathologie garde une incidence stable depuis le début de la chirurgie cardiaque et grève nettement la morbidité, la mortalité et les prix des séjours. Peu de traitements préventifs ont été confirmés, mais Marchioli a soigneusement évité d'évoquer ARMYDA – 3 où l'atorvastatine, donnée dès la phase préopératoire, a réduit le risque de FA (Di Sciascio G et al. ACC 2006 : 40 mg d'atorvastatine chaque jour, une semaine avant un PAC. La réduction des FA/flutterers atriaux a été de 61% ( $p = 0.017$ ) et le séjour a été raccourci de 0.6 jour ( $p = 0.001$ ) ; publié par Giuseppe Patti et al. Circulation 2006 ; 114 : 1455-61).

La méta analyse des études faites jusqu'à présent avec les n-3 PUFA montre un discret bénéfice, mais les études sont discordantes et sur de petits effectifs.

OPERA a été menée en double aveugle contre placebo sur 1516 patients. Le critère d'évaluation principal a été la survenue de  $\geq 1$  ACFA de plus de 30 secondes documentée en postopératoire.

Les patients ont reçu une dose de charge de 10 g de PUFA oméga-3 sur 3 à 5 jours avant la chirurgie, puis ensuite 2 g par jour jusqu'à la sortie d'hôpital ou jusqu'à J 10. Les inclusions ont concerné des

	Placebo	n-3 PUFA	RR	p
N	758	758		
CEP %	30.7	30.0	0.96	0.74

Tableau 9

patients de 18 ans ou plus, devant faire l'objet d'une chirurgie cardiaque et en rythme sinusal à l'inclusion.

L'étude a inclus le nombre de patients prévu avec un taux d'évènements CV prévu donc une puissance statistique correcte. L'étude porte sur 758 patients dans chaque groupe. On note 75% d'hypertendus, 8% d'antécédents de FA, 4% de patients sous Amiodarone, 57% sous bêtabloquants et 57% sous statine à l'inclusion ; 50% des patients font l'objet d'une chirurgie valvulaire, majoritairement sur l'aorte. En péri opératoire le recours à l'Amiodarone monte à 36%, aux bêtabloquants à 74%. (Tableau 9)

Les courbes cumulatives d'incidence de FA ne montrent pas non plus d'impact. De même le jour de survenue des ACFA n'est pas modifié, les deuxième et troisième jours étant les plus exposés dans les deux groupes. Les nombreuses analyses secondaires menées ne font apparaître aucune tendance en faveur d'un effet des oméga-3. Parmi les autres paramètres étudiés, on note une réduction des complications thromboemboliques artérielles avec un RR à 0.37 ( $p = 0.047$ ). On observe une augmentation de 40% des taux plasmatiques d'oméga-3 témoignant de la bonne imprégnation. L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes. On n'observe pas d'augmentation des saignements sous oméga 3, voire plutôt une réduction. La tolérance est bonne en dehors des problèmes digestifs connus avec ce type de traitement. Ce travail bien conduit, et avec une puissance statistique conforme à ce qui était prévu, ne démontre donc aucun impact des acides gras oméga-3 sur la prévention des ACFA post chirurgie cardiaque.

**Notre opinion :** depuis ARMYDA-3, on sait que les statines (il s'agissait de l'atorvastatine 40 mg/j) ont un effet préventif sur la survenue de FA post chirurgie cardiaque (en commençant 7 jours avant). Ici, les patients étant très généralement sous statine, il est très possible qu'un discret effet bénéfique des oméga-3 ait été noyé dans l'effet bénéfique de la statine voire des autres traitements actifs sur la FA : Amiodarone, bêtabloquants. Retenons un résultat secondaire assez intéressant, la réduction des embolies artérielles de 63%, pour un prix plus que raisonnable : ceci sera à confirmer, s'agissant d'un résultat secondaire. Reste à étudier la colchicine dans cette indication !

**RUTHERFORD (Reduction of LDL-C with PCSK9 inhibition in Heterozygous Familial Hypercholesterolemia Disorder)**

**L'étude RUTHERFORD a été présentée par Frederick Raal (Johannesbourg, RSA).**

**C'est l'une des 3 études de cette session portant sur l'inhibition de PCSK9 pour diminuer le LDL-cholestérol.** Il s'agit d'une étude de phase 2 en double aveugle chez des patients présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (HFHe), portant sur un anticorps monoclonal humanisé, l'AMG 145 qui bloque sélectivement l'interaction de PCSK9 avec les récepteur des LDL. Les inclusions portent sur des patients de 18 à 75 ans, porteurs d'une HFHe, avec un LDL  $\geq 1$  g/l et des triglycérides  $\leq 4$  g/l, malgré un traitement stable depuis au moins 4 semaines par statines, Ezetimibe, résines et acide nicotinique. Après une phase de placebo, les patients sont randomisés sous l'anticorps à 350 mg ou à 420 mg ou le placebo, injectés tous les 4 semaines en sous-cutané, avec une durée d'étude de 12 semaines. Le critère d'évaluation principal est le pourcentage de changement du LDL à 12 semaines par rapport à la valeur d'entrée. Le LDL est mesuré par ultracentrifugation, car aux valeurs basses de LDL, la formule de Friedewald a tendance à surestimer la baisse. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, le LDL à l'entrée est autour de 1.6 g/l, 88% des patients sont sous statines et 64% sous Ezetimibe. (Tableau 10)

La baisse de LDL-C est franche dès la deuxième semaine et se maintient ensuite de manière stable jusqu'à la fin de l'essai. On note 5 patients peu répondeurs mais certains n'ont pas reçu toute la séquence de traitement, un autre a interrompu la statine, ce taux de faibles répondeurs est donc surestimé. On note une baisse de 35 à 46 % de l'Apo B, une hausse de 8 % du HDL, une baisse de 23 à 31 % de la Lp(a). Les effets secondaires sont identiques au groupe placebo, les effets secondaires sérieux sont rares et non liés au traitement étudié. De rares cas d'élévation des CPK ont été notés, mais liés en fait à une activité physique intense, sans preuve de relation avec le traitement étudié. Ce nouveau traitement apparaît donc particulièrement puissant, même comme étudié ici ajouté aux statines et Ezetimibe déjà présents, et bien toléré, au moins sur une étude de court terme.

**GAUSS (Goal Achievement after Utilizing an anti-PCSK9 Antibody in Statin-intolerant Subjects)**

**Evan A. Stein (Cincinnati, Ohio, USA) a présenté les résultats de GAUSS, une autre étude sur l'AMG (Amgen) 145, inhibiteur de PCSK9, chez des patients intolérants aux statines.**

	Placebo	AMG 350 mg	AMG 420 mg	p
Nb patients	56	55	56	
$\Delta$ LDL %	+ 1	- 43	- 55	< 0.001
LDL final < 1g/l %	2	70	89	
LDL final < 0.7 g/l %	0	44	65	

Tableau 10

	AMG 280	AMG 350	AMG 420	AMG 420 + E	placebo + E
Nb patients	32	30	31	29	30
$\Delta$ LDL %	-41	-43	-51	-63	-15
%LDL final < 1 g/l	47	53	61	90	7
%LDL final < 0.7 g/l	9	17	29	62	0

Tableau 11

Les inclusions ont porté sur des patients de 18 à 75 ans avec un LDL supérieur à leur cible, et intolérants aux statines en raison de problèmes musculaires. Les patients ont été randomisés sous AMG 280 ou 350 ou 420 mg SC chaque mois, ou AMG 420 mg et Ezetimibe 10 mg, ou placebo SC et Ezetimibe



Evan A. STEIN

10 mg, pour une durée d'étude de 12 semaines. Le critère principal d'évaluation est ici aussi le pourcentage de variation du LDL à 12 semaines par rapport à la valeur d'entrée, mesuré par ultracentrifugation. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, le LDL à l'entrée est autour de 2 g/l, Les patients ont été intolérants à 1 statine pour 100%, à 2 pour 70% et à 3 pour 35% des patients inclus. L'intolérance était dans 97% des cas liée à des myalgies, les atteintes musculaires plus sévères étant rares. (Tableau 11)

La baisse du LDL-c est franche dès la deuxième semaine et stable ensuite sur la durée du suivi. On observe une baisse franche de l'Apo B et de la Lp(a) sous la dose de 420 mg. La fréquence des effets secondaires est identique au groupe placebo, sans effets secondaires graves notables. On note quelques cas de myalgies, mais ceux-ci pour la dose maximale de 420 mg sont identiques au groupe placebo. On observe deux cas d'élévation franche des CPK, dans les deux cas survenant après un effort physique intense, donc sans relation causale évidente avec le traitement étudié. Ici aussi le traitement se révèle donc très efficace et particulièrement bien toléré.

Gumbiner a présenté un autre travail sur les inhibiteurs de PCSK9. Il s'agit cette fois d'un autre anticorps, le RN316, développé par les laboratoires Pfizer. L'étude de phase 2 comprend en fait deux études réalisées l'une chez 90 patients à la dose maximale de statine tolérable, l'autre



chez 45 patients sous dose maximale de statine, et dans les deux cas n'ayant pas atteint leur valeur cible en fonction de leur profil de risque. La première étude évalue des doses d'anticorps de 0,25, 1,0, 3 et 6 mg/Kg contre placebo. La deuxième étude évalue des doses de 1 et 3 mg/Kg contre placebo. L'anticorps est administré toutes les 4 semaines, mais ici par voie veineuse, et non pas sous-cutané contre l'autre produit rapporté durant ces sessions. Le traitement était interrompu si le LDL baissait en dessous de 0,25 g/l et repris au-delà de 0,40 g/l. L'étude porte sur 12 semaines, avec un suivi de 8 semaines après arrêt du traitement pour voir la cinétique de remontée du LDL. A l'entrée dans l'étude le LDL est à 1,23 g/l en moyenne. Si les deux doses les plus basses étudiées ne donnent qu'une réponse modeste, on observe aux deux plus fortes doses, une baisse de LDL respectivement de 46 et 56 %. Le HDL sous ces mêmes fortes doses augmente de 7 et 11 %. Il existe un petit rebond lié à l'arrêt du traitement chez les patients ayant un LDL < 0,25 g/l, ce qui fait que l'effet global observé est inférieur à l'effet maximal potentiel, la baisse de LDL à la dose maximale atteignant 80 % avant les arrêts. Après arrêt des traitements, on observe une perte partielle d'effet à 4 semaines et un quasi retour aux valeurs initiales à 8 semaines. Aux deux plus fortes doses, plus de 50 % des patients ont eu à un moment donné une interruption du traitement pour un LDL trop bas. Le taux de LDL à l'entrée est prédicteur de ces arrêts, le LDL étant significativement plus haut à l'entrée chez les patients qui pourront recevoir les 3 doses sans arrêter. Chez les patients recevant les 3 doses prévues, la baisse de LDL est stable sans perte d'efficacité durant la période étudiée. La tolérance ici encore est bonne, avec un taux d'effets secondaires comparable au placebo, quasiment pas d'effets secondaires graves et sans relation avec le traitement étudié. Les myalgies sont rares et comparables au placebo. La tolérance enzymatique, tant musculaire qu'hépatique est excellente également. Quelques patients développent des anticorps contre le traitement étudié, mais ces anticorps n'antagonisent pas l'effet clinique et ne s'accompagnent pas de signes cliniques d'intolérance.

**Notre opinion :** Ces trois études successives montrent une puissance de ces nouveaux traitements impressionnante. Dans la mesure où les traitements qui baissent le LDL cholestérol donnent en général une réduction du risque cardio-vasculaire, on peut s'attendre à des études de morbi-mortalité impressionnantes dans les quelques années à venir, mais cela reste quand même par principe à vérifier avant de laisser libre cours à notre enthousiasme.

	A	B	C	B vs A		C vs A	
				RR	p	RR	p
Premier trait inap nb cas	105	21	26	0.21	< 0.001	0.24	< 0.001
Décès nb cas	34	16	21	0.45	0.01	0.56	0.06
Syncope nb cas	23	22	23	1.32	0.39	1.09	0.80
Arythmie inappropriée déclenchant le traitement							
ACFA, flutter nb cas	24	11	5				
Tachycardie SV nb cas	78	9	17				
Autres nb cas	3	1	4				
Traitements inappropriés							
Choc %	5	5	4		0.86		0.25
ATP %	22	8	4		< 0.001		< 0.001
Traitements appropriés							
Choc %	6	3	3		0.01		0.03
ATP %	20	4	5		< 0.001		< 0.001

Tableau 12

### MADIT-RIT (MADIT Randomized Trial to Reduce Inappropriate Therapy)

**Arthur J. Moss a présenté les résultats de MADIT-RIT, une étude visant à limiter les chocs et traitements anti-TV (ATP pour anti-tachycardia pacing) inappropriés par une modification de programmation des DAI.**

Deux approches ont été testées, l'une « high rate cut-off » (déclenchement pour FC  $\geq$  200/mn) (groupe B) ou bien (groupe A de comparaison, « conventionnel ») : entre des rythmes de 170 - 199 battements/mn l'appareil se contente de surveiller, puis déclenche après 2,5 sec, puis à 200/mn et au-delà après un délai de 1s enclenche ATP puis choc. La 3e approche « duration delay » (groupe C) comprend à  $\geq$  170/mn après 60 secondes de délai la séquence ATP puis choc, et à partir de 200/mn après 12 secondes de délai la séquence ATP puis choc et enfin à partir de 250/mn avec 2.5 secondes de délai la séquence ATP et choc. Les inclusions portent sur des patients implantés en prévention primaire sans antécédent de trouble du rythme ventriculaire, en rythme sinusal à l'inclusion, stables sous traitement médical optimal de 21 ans ou plus. Le suivi moyen est de 1.4 ans. Le critère d'évaluation est le délai jusqu'au premier épisode de traitement inapproprié par le DAI. La mortalité globale et le taux de syncopes sont des critères secondaires. L'étude porte sur 1500 patients inclus dans 98 centres. Les groupes sont parfaitement équilibrés par la randomisation, avec une cardiopathie ischémique dans 53 % des cas, une FE moyenne de 26 %. (Tableau 12) Ce nouveau type de programmation permet donc de réduire de 75% les chocs inappropriés, tout en réduisant de 50% la mortalité globale, et ce sans accroître le nombre de syncopes liées à des troubles du rythme moins rapidement traités. La qualité de vie des patients devrait en être simultanément améliorée, ainsi que la longévité des DAI. Ce travail est tellement convaincant que Douglas Zipes qui commentait l'étude trouve tout à fait raisonnable de reprogrammer les DAI en ce sens lors des contrôles à venir sans attendre d'autres études ou recommandations.



- Près de **5 millions de patients traités** dans le monde.<sup>1</sup>
- **ANGIOX® est recommandé grade IB** en 2010 - 2011 - 2012 pour la prise en charge invasive des Syndromes Coronaires Aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST.<sup>2</sup>

# Angiox®

## bivalirudine

**ANGIOX® (bivalirudine) 250 mg, poudre pour solution à diluer pour solution injectable ou perfusion : Veuillez vous référer au Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) pour prescrire Angiox®. Présentation :** chaque flacon contient 250 mg de bivalirudine, du mannitol et de l'hydroxyde de sodium. **Indications :** anticoagulant pour patients adultes bénéficiant d'une intervention coronaire percutanée (ICP), ainsi que pour patients atteints d'un infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST (IDM ST+) bénéficiant d'une ICP primaire. Angiox est également indiqué pour le traitement de patients adultes atteints d'angor instable et d'un infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST (AMIUS ST-) devant subir une intervention urgente ou précoce. Angiox doit être administré avec de l'aspirine et du clopidogrel. **Dose et administration :** pour utilisation intraveineuse (IV) - doit être administré par un médecin spécialisé soit dans le traitement du syndrome coronarien aigu, soit dans les procédures d'intervention coronaire. Adultes/Personnes âgées : faire preuve de prudence chez les personnes âgées en raison d'une fonction rénale réduite. **ICP/ICP primaire :** bolus IV initial de 0,75 mg/kg de poids corporel immédiatement suivi d'une perfusion IV de 1,75 mg/kg de poids corporel/h pendant au moins toute la durée de l'intervention. La perfusion peut se poursuivre jusqu'à 4 heures après celle-ci, si cela se justifie d'un point de vue clinique. À la fin de la perfusion de 1,75 mg/kg/h, une dose réduite de 0,25 mg/kg/h peut être perfusée pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques. **Syndromes coronaires aigus (SCA) :** la dose initiale est un bolus IV de 0,1 mg/kg suivi d'une perfusion de 0,25 mg/kg/h. Chez les patients sous traitement médical, la perfusion de 0,25 mg/kg/h peut continuer pendant 72 heures maximum. Si une ICP doit s'ensuire, un bolus supplémentaire de 0,5 mg/kg doit être administré et la perfusion augmentée à 1,75 mg/kg/h pendant toute la durée de l'ICP. Après l'ICP, la perfusion, ramenée à 0,25 mg/kg/h, peut être maintenue pendant 4 à 12 heures, selon les besoins cliniques. Pour les patients bénéficiant ensuite d'un pontage aorto-coronaire (CABG), se reporter au RCP. **La sécurité et l'efficacité d'un bolus unique d'Angiox n'ont pas été évaluées et il n'est donc pas recommandé d'en administrer un, même dans le cadre d'une ICP courte.** Se reporter au RCP pour les instructions sur le contrôle de l'ACT. **Insuffisance hépatique :** aucune adaptation de la dose n'est nécessaire. **Insuffisance rénale :** voir toutes les informations pour le prescripteur ainsi que les contre-indications si la TFG < 30 ml/min. Il est recommandé de contrôler la coagulation (ACT) et d'ajuster la dose dans ce groupe. **Enfants et adolescents :** Pas indiqué dans cette population. **Contre-indications :** chez les patients : présentant une hypersensibilité connue à la bivalirudine, aux excipients ou aux hirudines ; un risque accru de saignement ; une hypertension sévère non contrôlée ; une endocardite bactérienne subaiguë ; une insuffisance rénale sévère (TFG < 30 ml/min) et les patients sous dialyse. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :** **Hémorragie :** surveiller les patients pour détecter tout saignement éventuel ; arrêter le traitement si on observe ou soupçonne un saignement. Envisager de contrôler l'INR chez les patients sous warfarine. **Hypersensibilité :** des cas très rares d'anaphylaxie, y compris de choc anaphylactique avec dénouement fatal, ont été rapportés durant le suivi de pharmacovigilance. La prudence s'impose chez les patients qui ont développé des anticorps anti-lépirudine. La formation intra-interventionnelle de thrombus a été observée pendant les procédures de  $\gamma$ -brachythérapie ; faire preuve de prudence durant les procédures de  $\beta$ -brachythérapie. **Une thrombose aiguë de stent a été observée chez des patients atteints d'un IDM ST+ bénéficiant d'une ICP primaire, qui a été prise en charge par Revascularisation du Vaisseau affecté.** Les patients doivent séjourner pendant 24 heures minimum dans un service hospitalier pouvant traiter les complications ischémiques, et être étroitement surveillés après une ICP primaire, afin de détecter tout signe et symptôme éventuel correspondant à une ischémie myocardique. **Interactions :** commencer à administrer Angiox 30 minutes après l'arrêt de l'HNF, ou 8 heures après administration d'HBPM par voie sous-cutanée. Lors de l'association d'anticoagulants, il convient de contrôler les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase régulièrement. **Grossesse et allaitement :** ne pas utiliser durant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue, et administrer avec prudence chez la femme qui allaite. **Effets indésirables (y compris rapports de dénouement fatal) :** les saignements majeurs et mineurs tous sites confondus, la thrombose (y compris de l'artère coronaire, de stent, et de cathéter), diminution de l'hémoglobine, hémorragie au site de ponction, hématome vasculaire au site de ponction et ecchymose sont les effets indésirables les plus fréquents. Les effets indésirables rares ou peu fréquents suivants ont aussi été rapportés : INR accru, thrombocytopénie, anémie, infarctus du myocarde tamponnade cardiaque, hémorragie péricardique, hémorragie auriculaire, hémorragie intraoculaire, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomélie, méléna, hémorragie œsophagienne, hémorragie anale), hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie gingivale, hypersensibilité incluant réaction et choc anaphylactiques, lésion liée à la reperfusion, contusion/céphalées, hémorragie intracrânienne, bradycardie, hypotension, fistule artérioveineuse, pseudo anévrisme vasculaire, hématurie, épistaxis, hémoptysie, hémorragie pharyngienne, nausées, vomissements, urticaire, rash, douleurs thoraciques, douleurs dorsales, douleurs dans l'aine, douleurs/réactions au site d'injection, angor, tachycardie ventriculaire, trouble vasculaire, anomalie vasculaire et dyspnée. Un syndrome compartimental a été rapporté dans le cadre d'une surveillance post-marketing. **Surdosage :** interrompre immédiatement le traitement et surveiller le patient pour détecter tout signe de saignement. Il n'existe pas d'antidote à la bivalirudine ; toutefois, elle est hémodialysable. Des saignements ont été observés dans certains rapports de surdosage. **Présentation :** boîte de 10 flacons. **Durée de conservation :** 4 ans - À conserver à une température ne dépassant pas 25°C. **Prescription :** Liste 1-Réservé à l'usage hospitalier-Collect. **Numéros d'autorisations de mise sur le marché :** EU/1/04/289/001 - CIP: 566 193-0. **Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :** The Medicines Company UK Ltd., 115L Milton Park, Abingdon, Oxfordshire, OX14 4SA, Royaume-Uni. **Exploitant :** The Medicines Company France -21 avenue E. Belin-92500-Rueil Malmaison. **Dernière date à laquelle ces informations abrégées ont été mises à jour :** mars 2012. **Des informations supplémentaires, incluant toutes les informations pour le prescripteur, sont disponibles auprès de :** The Medicines Company France -21 av. E. Belin, 92500 Rueil Malmaison - Tel : 01 41 29 75 75 / Fax : 01 47 32 40 02.

Les effets indésirables doivent être rapportés à : The Medicines Company.  
Tél. : + (00) 800843 633 26 Fax : + (00) 800 52835460 Courriel : medical.information@themedco.com



THE MEDICINES COMPANY

1. Depuis la commercialisation aux États Unis en 1996 (PSUR Novembre 2012)  
2. ESC Guidelines European Heart Journal 2010 - 2011 - 2012.accessibles sur [www.escardio.org/guidelines](http://www.escardio.org/guidelines)





DISPONIBLE  
ET REMBOURSÉ

## Syndrome coronaire aigu : à chaque étape, des gestes qui comptent.



# BRILIQUE™

ticagrelor

Quand les preuves prennent vie

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicamenteusement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC).

**BRILIQUE® 90 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION\*** : Ticagrelor (90 mg, Excipients : q.s. pour un comprimé). **FORME PHARMACEUTIQUE\*** : Comprimé pelliculé. **DONNÉES CLINIQUES** : **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Brilique, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicamenteusement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION\*** : Voir l'avis. Administration au cours ou en dehors des repas. Initiation par une dose de charge unique de 180 mg (deux comprimés de 90 mg) puis dose d'entretien de 90 mg deux fois par jour en association à la dose d'acide acétylsalicylique (AAS) à une dose d'entretien de 75 à 150 mg par jour (selon contre-indication spécifique). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt précoce du traitement antiplaquettaire doit être évité. En cas d'oubli d'une dose, le patient ne prendra qu'un seul comprimé de Brilique de 90 mg, à l'heure de sa prise habituelle suivante. Les patients traités par le clopidogrel peuvent directement passer à Brilique si besoin. Le remplacement du prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** : Patients âgés, patients présentant une insuffisance hépatique et patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance hépatique légère et d'insuffisance rénale. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. **Patients pédiatriques** : La sécurité d'emploi et l'efficacité de Brilique chez les enfants âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies pour l'indication approuvée chez l'adulte. Aucune donnée n'est disponible. **Coût de traitement journalier** : 2,53 Euro. **CONTRE INDICATIONS** : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition (cf. Effets indésirables). • Saignement pathologique en cours. • Anticoagulant d'hémorragie intracérébrale (cf. Effets indésirables). • Insuffisance hépatique modérée à sévère (cf. rubriques Posologie et mode d'administration. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi et Propriétés pharmacocinétiques). • L'administration concomitante de ticagrelor avec de puissants inhibiteurs de l'enzyme CYP3A4 (par exemple kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (cf. rubriques Mises en garde spéciales et interactions). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI\*** : Risque de saignement : L'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru connu doit être évaluée au vu du rapport entre ces risques et les bénéfices en termes de prévention d'événements athéro-thrombotiques. Si le traitement est cliniquement indiqué, Brilique doit être utilisé avec prudence chez les patients ayant un risque accru de saignement (en raison, par exemple, d'un traumatisme récent, d'une intervention chirurgicale récente, de troubles de l'hémostase et de la coagulation, d'un saignement gastro-intestinal actuel ou récent) et chez les patients recevant de manière concomitante des médicaments susceptibles d'augmenter le risque de saignement (par exemple, anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), anticoagulants oraux et/ou fibrinolytiques) dans les 24h autour de l'administration de Brilique. Chirurgie : Il doit être conseillé aux patients d'avertir leurs médecins et leurs dentistes qui les prennent Brilique avant de prévoir une intervention chirurgicale et avant de prendre tout nouveau médicament. Si un patient doit avoir une intervention chirurgicale planifiée et que l'effet antiplaquettaire n'est pas souhaité, Brilique doit être arrêté sept jours avant la chirurgie. Patients présentant un risque d'événements bradycardiques : En raison de l'expérience clinique limitée, la prudence s'impose quant à l'utilisation de Brilique chez les patients avec un risque accru de bradycardie. Durant la sous-étude Holter de PLATO, un plus grand nombre de patients présentant des pauses ventriculaires  $\geq 3$  secondes avec le ticagrelor qu'avec le clopidogrel pendant la phase aiguë du syndrome coronaire aigu, particulièrement chez les patients insuffisants cardiaques chroniques. Il n'y a pas eu d'effets indésirables cliniques associés à ce trouble dans cette population de patients. Dyspnée : Elle est généralement légère à modérée et disparaît souvent sans qu'il soit nécessaire d'arrêter le traitement. Les patients présentant un asthme BPCO peuvent avoir une augmentation du risque absolu de présenter une dyspnée sous Brilique. Ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients avec un antécédent d'asthme et/ou de BPCO. Si un patient développe une dyspnée nouvelle, prolongée ou aggravée, une exploration complète est nécessaire et si le symptôme est mal toléré, le traitement par Brilique doit être interrompu. **Évaluations de la créatinine** : Le taux de créatinine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois puis régulièrement, avec une attention particulière pour les patients  $\geq 75$  ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée/lévière et ceux recevant un traitement concomitant avec un antagoniste des récepteurs à l'angiotensine. Augmentation d'acide urique : La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperurémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie unilatérale est déconseillée. **Audiot** : Associations contre-indiquées : Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique) : kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir. **Associations non recommandées** : Avec une forte dose d'entretien d'AAS ( $> 300$  mg). Avec les inducteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité de Brilique) : rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital. Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : cisapride, alcaloïdes de l'ergot de Seigle. Avec la simvastatine et la lovastatine à des doses  $\geq 40$  mg. **Associations à prendre en compte** : Surveillance clinique et biologique avec la digoxine. Avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) : verapamil, quinidine, diltiazem. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS\*** : **Effets d'autres médicaments sur Brilique** : Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : Inhibiteurs du CYP3A4 : • Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, claritromycine, néfazodone, ritonavir et atazanavir) : administration concomitante avec Brilique contre-indiquée (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique). • Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (diltiazem, ampicillin, spirérolone, erythromycine et itraconazole) peuvent être co-administrés avec Brilique. **Inducteurs du CYP3A4** : L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) avec Brilique peut diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor. **Autres** : Cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase héparine, énoxaparine, AAS ou desmopressine) ou les inhibiteurs puissants de la P-gp (verapamil, quinidine, ciclosporine) doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrelor. **Effets de Brilique sur d'autres médicaments** : Médicaments métabolisés par le CYP3A4 : L'administration concomitante de Brilique avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cisapride ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée. Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) : Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (digoxine, colchicine). **Autres traitements concomitants** : Brilique doit être administré avec précaution en cas d'association : Avec les médicaments connus pour induire une bradycardie. Avec les médicaments altérant l'hémostase : héparine, énoxaparine, AAS, desmopressine. Avec les IFRS (paralétil, sotalolol, olanzapine) : augmentation du risque de saignement. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT\*** : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Brilique. Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère. **EFFETS INDÉSIRABLES\*** : Au cours de la surveillance lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) sont : dyspnée et épistaxis ; hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermique, contusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - Peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) : hémorragie intracérébrale, doublement, céphalée, hémorragie oculaire, hémoptysse, hématurie, hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie hémorroïdale, gastrite, hémorragie orale, vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspnée, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal, hémorragie post-procédurale, hypersensibilité incluant angio-œdème. - Rare ( $\geq 1/10000$  à  $< 1/10000$ ) : hypercalcémie, confusion, paralysie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie néphrétique, constipation, hématurie, augmentation de la créatinémie, hémorragie au niveau d'une plaie, hémorragie d'origine traumatique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor étaient la dyspnée, les contusions et les épistaxis, et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Description d'effets indésirables sélectionnés** : Saignements : Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements  $\geq$  majeurs (sans inclure le pronostic vital)  $\geq$  Total Majeurs  $\geq$  n'était pas différent entre Brilique et le clopidogrel. Cependant, il est survenu plus de saignements majeurs et mineurs (définition PLATO) sous ticagrelor que sous clopidogrel. Il n'y a pas de sous-groupe identifié comme à risque de quelque forme de saignement que ce soit. Saignements liés à un pontage aorto-coronaire : Il n'y a pas de différence entre les deux groupes de traitement. Saignements non liés à un pontage aorto-coronaire ou à une procédure : Brilique et le clopidogrel ne sont pas différents en termes de saignements définis comme majeurs (sans inclure le pronostic vital) chez les malades non pontés, mais les saignements  $\geq$  Total Majeurs  $\geq$  étaient plus fréquents avec le ticagrelor. Lorsqu'on exclut tous les saignements en rapport avec une procédure, davantage de saignements et d'arrêts de traitement liés à ces saignements sont survenus sous Brilique que sous clopidogrel. Saignements intracérébraux : Il y a plus de saignements intracérébraux non liés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas eu de différence sur la mortalité des hémorragies fatales. Dyspnée : La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO en raison du risque de survenue de dyspnée non grave et grave. **SURDOSAGE\*** : **DONNÉES PHARMACOLOGIQUES\*** : **PROPRIÉTÉS PHARMACODYNAMIQUES\*** : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'heparine. Code ATC : B01AC24. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES\*** : **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE\*** : **DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES\*** : **DURÉE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : Pas de conditions de conservation particulières. **PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DELIVRANCE** : Liste I. Code CP 34029 436 874 1 5 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée PVP/PVDC/Alu (avec symboles barre/obole) Ptx 75,78 Euros. Collect. Remb. Séc. Soc à 65%. Code CP 34029 578 940 0 9 : 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en dose unitaire PVP/PVDC/Alu. **TITULAIRE DE L'AMM** : AstraZeneca - AB S-151 85 Södertälje Suède. **EXPLOITANT** : AstraZeneca - 1, Place RENAULT 92844 Paris-Malmaison Cedex. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/10/665/001-006. \* Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) : <http://www.ema.europa.eu/>. **DATE DE REVISION** : [BRILIQUE 90mg MLR/112.1]

AstraZeneca