

Rendez-vous au 20^{ème} Congrès du CNCH
20 et 21 novembre 2014

CARDIO H

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

La cardiologie hospitalière en région Limousin

**Mise à l'exercice physique des adultes
avec une cardiopathie congénitale complexe**

Temps de travail des PH et permanence des soins

**La disjonction de la coronarographie diagnostique
et de l'angioplastie**

Le cardiologue face à une expertise médicale

**L'admission à l'hôpital : décision administrative
ou médicale ?**

Procédure disciplinaire des PH

**Comptes-rendus des Congrès :
ESC 2014, J HTA 2013, CODIA 2014**



Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

n°30

Novembre 2014



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 [AINSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement 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. **DONNEES CLINIQUES : INDICATIONS THERAPEUTIQUES** : 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 [AINSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : Voir Orate.

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 de l'acide acétylsalicylique (AAS) (sauf contre-indication spécifique). Après une dose initiale d'AAS, Brilique doit être utilisé avec une dose d'entretien d'AAS de 75 à 150 mg par jour. 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 prématuré du traitement antiagrégant plaquettaire 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 de prasugrel par Brilique n'a pas été étudié. **Populations particulières** : Sujets âgés, patients présentant une insuffisance hépatique et patients présentant une insuffisance rénale : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. Population pédiatrique : 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. • Antécédent d'hémorragie intracranienne (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 du CYP3A4 (par exemple kétoconazole, claritromycine, rifabutine, rifampicine 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 SPECIALES ET PRECAUTIONS 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 qu'ils 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 Hofer de PLATO, un plus grand nombre de patients présentant des pauses ventriculaires ≥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 ou une 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. **Détresse de la créatine** : Le taux de créatine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois plus régulièrement, avec une attention particulière pour les patients >75 ans, les patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère 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'hyperuricémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. **Autres Associations contre-indiquées** : - Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité à Brilique) : kétoconazole, claritromycine, rifabutine, rifampicine, 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 à Brilique) : rifampicine, dexaméthosone, 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 >40 mg. **Associations à prendre en compte** : - Surveillance clinique et biologique avec la digoxine. - Avec les inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) et les inhibiteurs modérés du CYP3A4 : vérapamil, quinidine, ciclosporine. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** : **Effets d'autres médicaments sur Brilique** : • Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, claritromycine, rifabutine, rifampicine, atazanavir) : administration concomitante avec Brilique contre-indiquée (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique). • Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (diflucan, amprénavir, apripitant, erythromycine et fluorazéol) peuvent être co-administrés avec Brilique. • Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthosone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) peuvent diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor. **Autres** : Si cliniquement indiqués, les médicaments altérant l'hémostase (héparine, énoxaparine, AAS ou desmopressine) ou les inhibiteurs puissants de la P-gp et les inhibiteurs modérés du CYP3A4 (vérapamil, quinidine, ciclosporine) doivent être administrés avec prudence en association avec le ticagrelor. **Effets de Brilique sur d'autres médicaments** : **Médicaments métabolisés par le CYP3A4** : Administration concomitante non recommandée avec des doses de simvastatine ou de lovastatine >40 mg. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par CYP3A4 ne peut pas être exclu. **Administration concomitante non recommandée** avec des substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (cisapride ou alcaloïdes de l'ergot de seigle). **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, ciclosporine). **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 ISRS (paroxétine, sertraline, citalopram) : augmentation du risque de saignement. **FECONDITE, 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 INDESIRABLES*** : Au cours de la surveillance lors des essais cliniques et lors de l'utilisation post-commercialisation de Brilique, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (≥1/100 à <1/10) sont : dyspnée et écouvaison, hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermique, contusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - **Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100)** : hémorragie intracranienne (incluant hémorragie d'issue fatale), étourdissement, céphalée, hémorragie oculaire (intra-oculaire, conjonctivale, rétinienne), hémoptysse, hématurie, hémorragie d'un ulcère gastro-intestinal, hémorragie hémoroïdaire, gastrite, hémorragie orale (incluant saignement gingival), vomissement, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal (incluant métrorragie), hémorragie post-procédurale, hémorragie, hypersensibilité incluant angio-œdème. - **Rare (≥1/10000 à <1/10000)** : hyperuricémie, contusion, paresthésie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie rétroorbitaire, constipation, hémarthrose, augmentation de la créatininémie, 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 saignements « majeurs/fatals/engagant le pronostic vital », « Total Majeurs » 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/fatals ou engageant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements « Total Majeurs » 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 intracranien : Il y a plus de saignements intracranien non liés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas de différence sur la totalité 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. Déclaration des effets indésirables suspects : La déclaration des effets indésirables suspects après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site internet : www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE*** : **DONNEES PHARMACOLOGIQUES*** : **PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES*** : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'aspirine. Code ATC : B01AC24. **PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES*** : **DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUE*** : **DONNEES PHARMACEUTIQUES*** : **DUREE DE CONSERVATION** : 3 ans. **PRECAUTIONS PARTICULIERES** : **DE CONSERVATION** : Pas de conditions de conservation particulières. **PRESENTATION ET AUTRES IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIERE DE DELIVRANCE** : Liste I. Code CP 34009 498 874 1 5 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermofomée PVC/PVDC/Alu (avec symboles lunaires) ; Ptx 75,78 Euros. Collect - Remb. Sec.Soc à 65%. Code GP 34009 578 940 0 9 : 100ct comprimés pelliculés sous plaquette thermofomée en dose unitaire PVC/PVDC/Alu. **TITULAIRE DE L'AMM** : AstraZeneca AB - S-151 85 - Södertälje - Suède. **EXPLOITANT** : AstraZeneca - 1, Place Renaud - 92944 Neuilly-Malmaison Cedex. **NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : 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/1113.1]

ÉDITORIAL

7

- S. CATTAN (Montfermeil)

BRÈVES DE COMPTOIR

8

- Brèves de comptoir. M. HANSEN (Haguenau)

LA VIE DES RÉGIONS

10

- Cardiologie hospitalière en région Limousin. E. FLEURANT (Brive) et C. GOBURDHUN (Tulle)

LA VIE DES SERVICES

15

- Mise à l'exercice physique des adultes avec une cardiopathie congénitale complexe. Expérience pratique à travers un cas clinique. S. CORONE (Massy)

19

- Temps de travail médical : QUID de la circulaire d'application sur la permanence des soins. M. HANSEN (Haguenau)

LU POUR VOUS

21

- "La disjonction de la coronarographie diagnostique et de l'angioplastie : une pratique hétérogène". Ce que j'en pense. B. JOUVE (Aix-en-Provence)

CHRONIQUE JURIDIQUE

26

- Le cardiologue face à une expertise médicale. B. LIVAREK (Versailles)

28

- L'admission à l'hôpital : décision médicale ou administrative ? J.-M. CLÉMENT (LEH)

30

- Procédure disciplinaire des PH. Extrait du Bulletin Juridique du Praticien Hospitalier

COMPTE RENDU DE CONGRÈS

37

- ESC 2014. A. MARQUAND (Fréjus)

49

- Journées D'HTA 2013. A. MARQUAND (Fréjus)

54

- CODIA 2014. A. MARQUAND (Fréjus)

Bureau du CNCH

Président

Dr Simon CATTAN (Montfermeil)
Tél : 01 41 70 87 38 - scattan@ch-montfermeil.fr

Vice-Présidents

Dr Khalifé KHALIFE (Metz),
Dr Alain DIBIE (Paris)

Représentant les ESPIC

Pr Franck BARBOU (Val-de-Grace, Paris)

Représentant les hôpitaux Militaires

Président sortant

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Chargé des relations avec les délégués régionaux

Présidents Honoraires

Dr Jean-Louis MEDWEDOVSKY (Aix-en-Provence)

Dr Guy HANANIA (Aulnay-sous-Bois)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Colmar)

Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Trésorier

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Trésorier adjoint

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Organisation du Congrès

Dr Simon CATTAN (Montfermeil)

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Dr Bernard LIVAREK (Versailles)

Responsables DPC

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Responsables du site internet

Dr Philippe GARÇON (St Joseph, Paris)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Conseiller invité permanent

Dr Francis FELLINGER (Paris)

Représentant les CH de proximité

Dr Hubert MANN (Voiron)

Responsables des groupes de réflexion

*Cardiologie interventionnelle

Dr Franck ALBERT (Chartres)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Dr Jacques MONSEGU (Paris)

Représentant au GACI

*Rythmologie

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix-en-Provence)

Représentant au groupe de rythmologie de la SFC

*Réadaptation

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Bruno PAVY (Machecoul)

Président du groupe réadaptation de la SFC

Dr Michel ROSS (Abreschviller)

*Insuffisance cardiaque et cardiomyopathies

Dr Jean-François AUPETIT (St Joseph, Lyon)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

*Urgences et USIC

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Olivier NALLET (Montfermeil)

Dr Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Dr Bruno GALLET (Argenteuil)



Collège National
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 J.-J. Dujardin : fj.dujardin@orange.fr

20^{es} Congrès CNCH

COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

**jeudi 20 et vendredi 21
novembre 2014**

Hôtel Pullman
Paris Montparnasse
PARIS



Société
Française
de Cardiologie



Collège
National des
Cardiologues des
Hôpitaux

www.cnch.fr

INFORMATIONS GÉNÉRALES

LIEU
Hôtel Pullman Paris Montparnasse
19 rue Commandant René Mouchotte - 75014 PARIS
Tél. : 01 44 36 44 36 - Fax : 01 44 36 47 00

DATES
20 et 21 novembre 2014

LIEU DE L'EXPOSITION
Grand Foyer

SITE INTERNET
www.cnch.fr

 europa

INSCRIPTION ET HEBERGEMENT
19 allées Jean Jaurès - BP 61508 - 31015 TOULOUSE CEDEX 6
Tél. : 05 34 45 26 45 - Fax : 05 61 42 00 09
info-cnch@europa-organisation.com

300€ TTC jusqu'au 17 octobre 2014 - 350€ TTC à partir du 18 octobre 2014.
Bulletin d'inscription à télécharger sur le site internet du CNCH : www.cnch.fr

REALISEZ VOTRE DPC 2014 AU COURS DU 20^{ème} CONGRÈS DU CNCH

Nous sommes heureux de vous proposer lors du congrès, 5 programmes de DPC diversifiés, faisant une large place aux nouvelles technologies et aux thérapeutiques innovantes, thèmes incontournables pour une pratique cardiologique basée sur des données récentes et des recommandations validées.

Bulletin d'inscription à télécharger sur le site internet du CNCH : www.cnch.fr

TRANSPORTEURS OFFICIELS

Air France  **KLM**

Code identifiant : 23144AF

Valable du 15/11/2014 au 26/11/2014

Air France et KLM Global Meetings proposent aux participants, des réductions jusqu'à -47%* sur une large gamme tarifaire.* Pour bénéficier de ce tarif vous devez réserver votre billet en passant obligatoirement par le lien spécialement dédié :

<http://www.airfranceklm-globalmeetings.com?eid=23144AF>

SNCF 

Pour bénéficier des réductions SNCF, vous devez vous munir d'un fichet de réduction SNCF. Ce fichet est disponible sur simple demande en cochant la case correspondante sur le bulletin d'inscription ou au cours du processus d'inscription en ligne. Pour effectuer une réservation SNCF et bénéficier de la réduction congrès, vous devez effectuer cette réservation en gare (au guichet) ou bien dans l'une des agences SNCF. Lors de vos trajets vous devez conserver avec vos billets le fichet de réduction SNCF qui vous sera demandé en cas de contrôle.

Vous devez vous munir du programme du congrès et/ou de votre lettre de confirmation de participation pendant toute la durée de votre voyage.

REALISEZ VOTRE DPC 2014 AU COURS DU 20^{ème} CONGRÈS DU CNCH 20 - 21 novembre 2014 - Paris



Collège
National des
Cardiologues des
Hôpitaux



ODP2C
Organisme
de développement
professionnel
continu
en cardiologie



ODP2C
Organisme
de développement
professionnel
continu
en cardiologie

Une formation innovante et indemnisée reposant sur les dernières recommandations, dispensée par des experts, associée à des cas cliniques interactifs et intégrés à l'analyse de votre pratique, telle est la nouvelle modalité de formation intitulée « DPC » (Développement Professionnel Continu) que vous propose l'organisme de DPC de la cardiologie (ODP2C) lors du 20^{ème} Congrès du CNCH.

Nous sommes heureux de vous présenter ces 5 programmes de DPC diversifiés, faisant une large place aux nouvelles technologies et aux thérapeutiques innovantes, thèmes incontournables pour une pratique cardiologique basée sur des données récentes et des recommandations validées.

En routine, **2 DPC peuvent être indemnisés par an et par médecin** : réalisez donc à l'occasion du **20^{ème} Congrès du CNCH (20 et 21 novembre 2014), vos 2 programmes de DPC 2014 !**

Chaque programme comporte 4 étapes :

- 1. L'AUDIT 1** où vous serez amené à remplir, 15 jours avant le Congrès du CNCH, la grille d'indicateurs relative à la pathologie étudiée pour 3 de vos patients pris en charge les 6 mois précédents.
- 2. La FORMATION** sur le thème, lors du 20^{ème} Congrès du CNCH, le jeudi 20 novembre et le vendredi 21 novembre 2014.
- 3. L'AUDIT 2** où vous remplirez à nouveau la grille pour 3 nouveaux patients atteints de la pathologie étudiée, 2 mois le Congrès du CNCH.
- 4. La RESTITUTION DES RÉSULTATS** se fera à 3 mois, lors d'une conférence téléphonique.

Pour les médecins hospitaliers, les frais peuvent aussi être pris en charge par un autre organisme collecteur agréé, l'ANFH, via votre hôpital :

- Le CNCH adressera, à l'issue des 4 étapes, votre certificat de DPC accompagné d'une facture à la direction de votre hôpital, qui devra obtenir ensuite les fonds de l'organisme collecteur des hospitaliers.
- Le DPC annuel est obligatoire, mais le médecin hospitalier est entièrement libre du choix de son DPC.

Pour les médecins libéraux, l'indemnisation est versée par l'OG DPC :

Chaque formation complète (les 4 étapes du programme) donne lieu à une indemnisation forfaitaire de 517,50 € par médecin libéral ; vous pourrez donc obtenir une indemnisation de 1035 € si vous optez pour 2 programmes au 20^{ème} Congrès du CNCH.

Créez votre compte sur www.mondpc.fr, puis inscrivez-vous selon les numéros de DPC ci-joints.

Pour créer votre compte personnel, pensez à vous munir au préalable :

- d'une adresse électronique
- de votre N°RPPS, ou N°Adeli, ou N°de carte CPS
- des copies dématérialisées de votre Carte CPS et votre RIB (scan, PDF, etc.)
- des copies dématérialisées de votre Carte CPS et votre RIB (scan, PDF, etc.)



ODP2C
Organisme
de développement
professionnel
continu
en cardiologie



20^{ème} CONGRÈS DU CNCH

BULLETIN D'INSCRIPTION A RENVoyer A LA SOCIÉTÉ FRANÇAISE DE CARDIOLOGIE

Par courrier à : **DPC CNCH 2014**
Karine Lesfor
5, rue des colonnes du Trénes
75012 Paris

ou par fax au : **01 43 22 63 61**
ou par mail à : karine.lesfor@sfcordio.fr

Merci de bien vouloir compléter tous les champs du bulletin d'inscription

Nom : Prénom : N° RPPS :
Adresse professionnelle :
CP : Ville :
Tél : (Mob) : (Fax) :
Email OBLIGATOIRE :

*Pour rappel

Le DPC est destiné aux médecins inscrits au Conseil National de l'Ordre des Médecins en France disposant d'un numéro RPPS. Les médecins étrangers exerçant en France, les médecins français exerçant à l'étranger et les internes ne sont pas concernés par le DPC et ne peuvent donc pas s'y inscrire.

Au-delà de 2 DPC, vos crédits seront probablement épuisés et vous ne pourrez plus vous inscrire.

Cocher la case du ou des 2 programme(s) choisi(s) :

- 35521400089 - Insuffisance cardiaque pour le clinicien
- 35521400090 - Réadaptation cardiaque au quotidien
- 35521400092 - Rythmologie interventionnelle et bonnes pratiques
- 35521400093 - FA et anticoagulation en 2014
- 35521400094 - Réouverture artérielle par angioplastie

Les inscriptions seront retenues par ordre d'arrivée, sur présentation d'un dossier complet ; le nombre de place est limité !
Chaque dossier doit comporter impérativement les éléments suivants :

* un chèque de caution à l'ordre de la SFC de 50 Euros PAR PROGRAMME, qui sera retourné au médecin à la validation des 4 étapes (en cas de non présence au séminaire, la SFC conservera la caution)

Date :

Signature :

EMPLACEMENT PUB
SERVIER

Directeur de la publication
Simon CATTAN

Directeur de la rédaction
Jean-Jacques DUJARDIN

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès Internationaux
André MARQUAND

Comité de rédaction
Franck ALBERT

Walid AMARA

Loïc BELLE

Christophe CAUSSIN

Sonia CORONE

Bruno GALLET

Jean-Louis GEORGES

Michel HANSEN

Patrick JOURDAIN

Bernard JOUVE

Bernard LIVAREK

Xavier MARCAGGI

Michel PANSIERI

Comité scientifique

Jean-François AUPETIT

Franck BARBOU

Claude BARNAY

Nicolas DANCHIN

Alain DIBIE

Francis FELLINGER

Albert HAGEGE

Robert HAÏAT

Guy HANANIA

Yves JUILLIERE

Salem KACET

Khalifé KHALIFE

Jean-Pierre MONASSIER

Jacques MONSEGU

Patrick SCHIANO



Édité par :
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



REGIMEDIA

17, Rue de Seine
92100 Boulogne Billancourt
Tél. 01 49 10 09 10
cnchg@affinitesante.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.

Chers Amis,

Vous avez dans les mains le numéro 30 de **CARDIO H**, revue d'expression du CNCH Collège National des Cardiologues des Hôpitaux.



Dr Simon CATTAN

Après deux ans de mandat à la tête du CNCH, voici venue l'année de la transmission du leadership du CNCH au président élect., le Professeur Patrick JOURDAIN (Pontoise) qui prendra donc ses fonctions en novembre 2015 et également l'année où nous devons nous interroger sur l'avenir et le fonctionnement du CNCH.

Le CNCH représente un élément indispensable de l'offre de soins en Cardiologie. Par notre répartition géographique et notre maillage du territoire, nous assurons un double rôle de proximité et de sécurité des soins. Ce rôle a souvent été méconnu.

Le Livre Blanc du CNCH nous a permis de mieux le faire connaître.

Les dernières années ont été riches en actualités pour le CNCH : édition du Livre Blanc, la revue **CARDIO H**, les Assises du CNCH devenues Congrès du CNCH, notre nouveau site Internet, la mise à jour prochaine de l'annuaire au cours de l'année 2015.

Le CA de la SFC accueille plusieurs membres du Bureau du CNCH, le Professeur Patrick JOURDAIN (par ailleurs trésorier de la SFC), et le Docteur Loïc BELLE. Moi-même au titre de membre invité.

Le président du CNCH est également invité aux réunions du Bureau de la SFC.

Deux membres du CNCH, Michel HANSEN et moi-même, faisons partie du Conseil National Professionnel de la Cardiologie (CNPC) instance nationale paritaire qui représente la profession au niveau de l'HAS ou du Ministère.

Le CNCH également représenté par Patrick JOURDAIN auprès de l'ODP2C organisme DPC de formations des cardiologues.

Enfin de nombreux membres du CNCH font partie des groupes et des filiales de la SFC.

Ceci doit nous permettre de réfléchir à notre avenir, et de resserrer les liens de la SFC car nous avons de nombreux « atomes crochus » avec la SFC.

Le bureau et le CA de la SFC, sur une démarche initiée par le Professeur Albert HAGEGE poursuivie par Yves JUILLIERE actuel président, nous proposent d'intégrer la SFC comme filiale.

Cette proposition a été acceptée à l'unanimité, par le Bureau National du CNCH, et également par le conseil d'administration de la Société Française de Cardiologie.

Le CNCH, filiale de la SFC nous permettra de travailler en harmonie et en pleine indépendance avec la SFC, elle nous permettra d'établir un dialogue de façon pérenne au sein de la SFC avec toute la logistique et la représentativité d'une société savante comme la SFC.

Nous travaillons donc sur des projets de modification des statuts auxquels la SFC et le CNCH auront à se prononcer dans le courant de l'année 2015.

Bien amicalement.

« Il n'est point de vent favorable pour celui qui ne connaît pas son port »
Sénèque.

Simon CATTAN
Président du CNCH
Directeur de la Publication

Brèves de comptoir



Michel HANSEN (Haguenau)

Michel HANSEN

Dans ce numéro, les brèves de comptoir ne constitueront qu'un « chapeau » permettant une information sur les possibilités, dans le cadre du temps médical, de l'application de la circulaire Permanence des Soins à l'heure où tous les hôpitaux sont dans une réflexion très difficile sur ce sujet et ses conséquences.

Les éléments proposés ci-dessous sont le fruit du travail de la Conférence Nationale des Présidents de CME de CH se basant sur des analyses juridiques et une journée d'échanges à la Fédération Hospitalière de France.

Les bonnets d'ânes

- La Conférence Nationale de Santé, dans son avis sur l'avant-projet de loi de santé, propose : « il faut développer la participation des organisations représentant les usagers du système de santé à la conception et à la mise en œuvre à la fois des formations des professionnels de santé et des programmes de recherche en santé ». L'utilisateur déterminant la formation du médecin : c'est une grande première ! ... Jusqu'à quel stade va-t-on accepter la poursuite de ces humiliations ?

- Le récent rapport de l'Agence Technique de l'Information sur l'Hospitalisation (ATIH) sur les coûts hospitaliers : sa méthode de présentation fait apparaître des coûts plus élevés dans le service public en regard du privé lucratif. Le « marronnier », qui était jusqu'à présent l'apanage de la Fédération Hospitalière Privée, est donc repris par une agence officielle. Comme cela a déjà été démontré (cf. Livre Blanc du CNCH) le « panier » n'est jamais comparable : en effet, l'évaluation étant « tout compris » pour le secteur privé et elle est « marsupialisée » dans le secteur privé lucratif. Cela concourt à une désinformation organisée !

Les bons points (cela devient difficile mais il arrive que l'on puisse encore en trouver)

- Dans son rapport annuel la Cour des Comptes appelle à repenser l'articulation

entre les urgences hospitalières et la médecine de ville et estime que la réorientation en ville d'une partie des passages aux urgences pourrait générer plus de 300 millions d'euros d'économie pour l'Assurance Maladie. Dans le même temps, un rapport de la Direction de la Recherche, des Etudes, de l'Evaluation et des Statistiques (DRESS) démontre que près de la moitié des patients des urgences y vont pour des consultations qui pourraient être prodiguées par un médecin de famille. Ce phénomène entraînant une saturation inutile des services d'urgences. Cela me rappelle, avec bonheur, deux réunions de travail à la Fédération Hospitalière de France (dans le cadre de la Conférence Nationale des Présidents de CME de CH) où des leaders charismatiques urgentistes affirmaient que la proportion des patients ne relevant d'une intervention ambulatoire était inférieure à 10 % !!! Cela permettait de stigmatiser l'ensemble des services d'aval de l'Hôpital qui contribuaient donc fortement à la saturation des urgences.

- Le Congrès de l'Association Européenne des Directeurs d'Hôpitaux s'est tenu récemment. Lors d'une table ronde sur la rentabilité des établissements de santé, Frédéric BOIRON, Président de l'Association Française des Directeurs d'Hôpitaux (ADH) a mis en avant la nécessité « d'abattre les cloisons et de favoriser les liens entre opérateurs ». Selon lui, la vraie question réside dans les modes de coopération entre établissements et « la volonté des managers, des Directeurs et des médecins, de travailler ensemble ». Il « ose » évoquer le terme de restructuration. Espérant que ce message soit entendu lors de la future mise en place des Groupements Hospitaliers de Territoires (GHT) !

Dans ce même congrès le Président de l'Association Allemande des Directeurs d'Hôpitaux (VKD), J. DULLINGS, explique adhérer à l'objectif d'amélioration de la qualité et sollicite, en regard, une adéquation avec les moyens budgétaires alloués. Il explique que les établissements de santé recueillent plus

de 400 indicateurs conduisant à « une inflation de bureaucratie » et que l'analyse de ces indicateurs par l'Institut AQUA (équivalent de notre HAS) donne lieu à des rapports de 950 pages incompréhensibles et peu pertinents ». Voilà un domaine dans lequel nous rejoignons nos amis d'outre-rhin... on peut regretter qu'il n'en soit pas de même dans d'autres domaines !

La pensée du « chafouin » (et d'autres...)

A l'aube du projet de loi de santé, une certaine irritation apparaît chez les praticiens hospitaliers. Le « prétexte affiché » en est la gouvernance et cela pourrait paraître anodin considérant les multiples problématiques de notre système de santé : il faut, sans aucun doute, considérer cela comme un symbole et un marqueur. Il est sûr que les

vrais enjeux sont différents associant attractivité (qui part en capilotade), rénovation du statut et structuration d'équipes pouvant faire face aux enjeux.

La revalorisation salariale, dans un pays en difficultés financières, n'est sans doute pas de mise. On peut sans doute considérer que le revenu d'un praticien hospitalier n'est pas le plus « misérable ». On reste néanmoins en droit de soutenir que le salaire net d'un praticien hospitalier 13ème échelon (en fin de carrière) est de 79 548 € par an (hors activité libérale mais seuls 10 % la pratiquent) à comparer aux revenus médians d'un cardiologue libéral avant impôt qui est de 119 700 €. « Si j'avais su », j'aurais exercé la profession de greffier de Tribunal de Commerce : revenu net mensuel médian : 29 177 € !!!

Cardiologie hospitalière en région Limousin

Eric FLEURANT (CH de Brive) et
Chandra GOBURDHUN (CH de Tulle)



Présentation générale

La région Limousin située dans la partie Nord-Est du massif central est la deuxième région la moins peuplée de France après la Corse (741 000 habitants). Elle est composée de 3 départements : Haute-Vienne (356 000 habitants) avec la capitale régionale Limoges, Creuse (123 000 habitants) avec sa préfecture Guéret, Corrèze (237 000 habitants) avec sa préfecture Tulle. Dans le projet de restructuration territoriale le Limousin devrait rejoindre l'Aquitaine.

Il s'agit d'une région essentiellement rurale avec 4 aires urbaines principales : celle de Limoges (282 000 habitants), celle de Guéret (20 000 habitants), celle de Tulle (32 000 habitants) et celle de Brive (101 500 habitants). Il faut signaler que les aires urbaines de Brive et de Tulle sont contiguës, que ces 2 territoires sont très liés et proches des régions Aquitaine et Midi-Pyrénées. Ils disposent chacun d'un établissement hospitalier à 30 km de distance. 20 à 25 % du recrutement de l'hôpital de Brive provient des régions Aquitaine (Est de la Dordogne) et Midi Pyrénées (Nord du Lot).

Enfin d'autres bassins de population sont significatifs autour de Saint-Junien (13 000 habitants) et

Saint-Yrieix-La Perche (8 000 habitants) en Haute-Vienne, et autour d'Ussel (14 000 habitants) en Corrèze. La région Limousin a su enrayer depuis le début des années 2000 son déclin démographique rural et se repeuple significativement avec un solde positif de 30 000 habitants entre 2000 et 2010. Il s'agit de retraités notamment anglais ou néerlandais, mais aussi de jeunes professionnels s'installant en milieu semi-rural après leurs études.

C'est aussi une zone de transit et de tourisme bien desservie par le réseau autoroutier : A20 entre Paris et Toulouse, passant par Limoges et Brive, A89 entre Bordeaux et Clermont passant par Brive et Tulle. Le croisement autoroutier A20-A89 sur le bassin Brive-Tulle en fait une zone de passage importante avec une certaine attractivité économique.

La région est desservie par 3 aéroports : Limoges, Brive-Vallée de Dordogne, Guéret-Montluçon. Un projet de liaison TGV via Limoges-Poitiers est à l'étude.

Morbi-mortalité cardio-vasculaire

En région Limousin les taux de mortalité par ma-

ladies cardio-vasculaires sont nettement supérieurs à la moyenne nationale en relation directe avec la démographie vieillissante et les conditions socio-économiques plutôt défavorables notamment en milieu rural. Le taux d'habitants âgés de plus de 60 ans est le plus élevé de France. Cette surmortalité s'observe surtout dans les territoires ruraux de la Creuse et de la Haute-Corrèze, alors que les territoires de la Haute-Vienne autour de Limoges et de basse Corrèze autour de Brive Tulle sont dans la moyenne nationale.

74 cardiologues exercent en Limousin, 35 en Haute-Vienne (18 libéraux, 17 hospitaliers), 12 en Creuse (4 libéraux, 8 hospitaliers), 27 en Corrèze (12 libéraux, 15 hospitaliers). Pas de déficit majeur sur les gros centres la situation étant plus difficile dans les petites structures.

Offres de soins et séjours médicaux

(Source : Site ATIH PMSI 2013, site HOSCARE)

La région a recensé 15 261 séjours de cardiologie médicale en 2013, 53 % ont été assurés par les CHG, 35 % par le CHU, 12 % par le secteur libéral. Le CHU de Limoges assure toutes les activités classiques de cardiologie médicale et chirurgicale excepté la chirurgie cardiaque pédiatrique, 5321 séjours.

Le secteur libéral est surtout implanté à Limoges avec 3 établissements actuellement en cours de regroupement (1451 séjours), ayant obtenu récemment l'autorisation d'exercer la rythmologie interventionnelle dans le cadre d'un Institut Régional de Cardiologie Interventionnelle dirigé par le CHU en association avec le secteur libéral de Limoges et le Centre Hospitalier de Brive. A terme il semble que l'objectif du secteur libéral de Limoges soit de mettre en place un pôle structuré de cardiologie avec une USIC voire même d'autres activités interventionnelles. Sur Guéret en Creuse et le bassin de Brive-Tulle en Corrèze le secteur libéral est marginal concernant l'hospitalisation (respectivement 175 et 213 séjours).

Les CHG sont représentés par :

- Le centre hospitalier de Guéret en Creuse doté d'une USIC, 1 617 séjours. L'activité interventionnelle est essentiellement orientée sur le CHU de Limoges, mais aussi pour une part sur le CHU de Clermont-Ferrand en Auvergne.

- Les centres-hospitaliers de Saint-Junien et Saint-Yrieix-La-Perche en Haute-Vienne assurent respectivement 1 021 et 697 séjours. Ils sont organisés en unités de soins continus et ont des relations très étroites avec le CHU de Limoges à travers sa Communauté Hospitalière de Territoire. Enfin le Centre Hospitalier de Saint-Yrieix assure une grande partie de l'activité post-opératoire cardiaque du CHU de Limoges.

- Le centre hospitalier d'Ussel en Corrèze, 715 séjours, organisé en soins continus. Il s'agit là d'un territoire relativement isolé, à mi-distance de Brive et de Clermont-Ferrand en Auvergne avec une aire urbaine d'environ 14 000 habitants. L'activité interventionnelle est orientée en partie sur Clermont en partie sur Brive.

- Les centres hospitaliers de Brive et de Tulle en basse et moyenne Corrèze disposants chacun d'une USIC. Ces deux services travaillent en étroite collaboration notamment à travers l'activité de cardiologie interventionnelle réalisée sur le site de Brive (prestation inter-établissement entre le CH de Brive et le CH de Tulle avec des praticiens de Tulle pratiquant leur activité à Brive). Je rappelle que ces deux territoires sont contigus avec une aire urbaine de 101 000 habitants pour Brive, 32 000 habitants pour Tulle. 2 700 séjours pour le CH de Brive dont 1 293 de cardiologie interventionnelle, 1 351 séjours pour le CHU de Tulle dont 256 de cardiologie interventionnelle.

Organisation de la cardiologie interventionnelle : création du centre de Brive-Tulle

Historiquement le CHU de Limoges a longtemps été le seul centre de cardiologie interventionnelle de la région Limousin. En 2013 il a assuré 2 442 séjours de cathétérismes cardiaques et vasculaires dont 787 séjours d'angioplasties.

Ces dernières années la principale évolution concernant les CHG aura été la structuration d'un centre de cardiologie interventionnelle sur le bassin de Brive-Tulle, la salle étant située au CH de Brive.

En effet depuis longtemps le besoin était bien identifié notamment pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus, ce bassin étant historiquement mal desservi (aucune salle entre Limoges et Toulouse distants d'environ 300 km). Enfin il existait des taux de fuite importants hors région Limousin à partir du bassin Brive-Tulle concernant autant la cardiologie interventionnelle que la chirurgie cardiaque. Ces patients s'orientaient principalement sur Toulouse pour des raisons diverses alliant la forte renommée des équipes toulousaines et plus globalement l'attractivité du territoire Toulousain en basse Corrèze.

L'activité a donc démarré fin 2008. Après 5 années de fonctionnement on peut considérer qu'il s'agit d'un succès. Tous les objectifs définis par les tutelles ont été remplis à savoir :

- La prise en charge de tous les syndromes coronariens aigus du bassin de Brive-Tulle, du Nord du Lot en région Midi-Pyrénées, et de l'Est de la Dordogne en région Aquitaine ainsi que d'une

grande partie de ceux du bassin d'Ussel en Haute-Corrèze sont aujourd'hui pris en charge au centre hospitalier de Brive. L'activité ST + est tracée dans un registre régional de prise en charge des syndromes coronariens aigus ST + et les taux de morbi-mortalité sont parfaitement comparables au CH de Brive et au CHU de Limoges (en 2013 : 215 ST + < H 24 au CHU de Limoges, 146 au CH de Brive). Entre 400 et 500 SCA non ST +, troponine +, sont également traités.

- Un effondrement des taux de fuites extrarégionales en cardiologie interventionnelle à partir du bassin de Brive-Tulle. 75 % de la cardiologie interventionnelle du bassin est aujourd'hui faite au CH de Brive, les taux de fuite sont devenus modérés environ 16 % en direction des établissements Toulousains (et 9 % sur le CHU de Limoges), essentiellement par le biais de filières libérales.

- Un effondrement des taux de fuites extrarégionales en chirurgie cardiaque à partir du bassin Brive Tulle. La mise en place d'un staff commun hebdomadaire sur le site de Brive entre les équipes cardiologiques de Brive-Tulle et l'équipe de chirurgie cardiaque du CHU de Limoges, aura permis de faciliter les relations et de fluidifier la filière en direction de Limoges. Avant l'ouverture de notre centre 80 % de la chirurgie cardiaque de Brive-Tulle était orientée hors région sur Toulouse, 20 % sur Limoges, aujourd'hui c'est l'inverse. A partir du staff Brive-Tulle-CHU de Limoges, 3 à 4 patients par semaine sont orientés sur le CHU pour une intervention sous CEC.

Toutes les techniques courantes sont réalisées au CH de Brive : IVUS, Rotablator, FFR, contre-pulsions, valvuloplasties aortiques. Une assistance par ECMO peut rapidement être mise en place grâce aux relations facilitées avec les équipes chirurgicales du CHU de Limoges. Les TAVI sont actuellement orientés sur le CHU de Toulouse alors que l'activité se met en place au CHU de Limoges.

En 2013 la salle de Brive a assuré 1 549 séjours de cardiologie interventionnelle dont 256 dans le cadre de sa prestation inter-établissement avec le CH de Tulle. Environ 700 procédures d'angioplasties ont été réalisées. Le bassin de recrutement pour l'interventionnel s'élargit au nord du Lot en Midi Pyrénées et à l'est de la Dordogne en Aquitaine et comprend environ 350 000 habitants.

Ce centre Brive-Tulle est évidemment un bel outil de soins dans un domaine d'urgences souvent vitales mais c'est aussi un élément d'attractivité pour le territoire, le rayon de recrutement du CH de Brive en cardiologie s'étant considérablement élargi avec l'activité interventionnelle.

L'autorisation administrative du centre interventionnel de Brive-Tulle est portée par le CHU de

Limoges à travers une fédération. En pratique les équipes sont totalement autonomes et indépendantes, elles entretiennent de bonnes relations et se rencontrent régulièrement notamment pour faire vivre le registre SCALIM de prise en charge des SCA ST +. Le SROS 2012-2016 a inscrit l'autonomisation administrative complète du centre.

Stimulation cardiaque et rythmologie interventionnelle

La plupart des CHG de la région ont une activité de stimulation cardiaque (et d'électrophysiologie de base). En 2013, 141 séjours de stimulation pour le CH de Brive, 133 au CH de Tulle, 51 au CH d'Ussel, 121 au CH de Guéret, 102 au CH de Saint-Junien. Le CHU assure 343 séjours de stimulation défibrillation cardiaque, le secteur libéral Limougeaud en restructuration 343 séjours, le secteur libéral de Brive 67 séjours.

Actuellement l'activité de rythmologie interventionnelle et d'implantation de défibrillateur n'est réalisée qu'au CHU de Limoges. Dans ce domaine aussi les tutelles ont identifié des taux de fuites extrarégionales notamment à partir de Brive-Tulle, si bien que le SROS 2012-2016 prévoit « d'organiser à terme une offre de rythmologie interventionnelle du CHU, avancée dans le Sud du département de la Corrèze (bassin Brive-Tulle) ». Ce projet se concrétisera dans les années qui viennent.

L'activité de chirurgie cardiaque

Elle est essentiellement réalisée au CHU de Limoges. La création d'un centre de cardiologie interventionnelle sur Brive-Tulle et la mise en place d'un staff commun Brive-Tulle-CHU de Limoges sur le site de Brive ont permis de réorienter les filières extrarégionales en direction du CHU de Limoges (environ 700 interventions sous CEC).

Les soins de réadaptation

Activité réalisée principalement par deux centres mutualistes :

- A Sainte-Feyre en Creuse pour les patients de Haute-Vienne et de Creuse,
- A Montfaucon dans le Lot en région Midi-Pyrénées pour les patients du bassin Brive-Tulle.

Le CHU de Limoges assure aussi une activité de SSR ambulatoire. Il est inscrit dans le SROS 2012-2016 l'ouverture prochaine d'une unité de SSR ambulatoire sur le site de Brive en coopération étroite avec le centre de Montfaucon dans le Lot.

L'imagerie en coupes (scanner et IRM)

Réalisée au CHU de Limoges et se met en place aux CH de Brive et de Tulle avec un opérateur formé titulaire du DIU de référence.

La vie des régions

Les réseaux de prise en charge de l'insuffisance cardiaque

La région Limousin a développé ces 10 dernières années un réseau efficient dans la prise en charge des patients atteints d'insuffisance cardiaque qui peuvent être inclus dès leur première décompensation (réseau ICARLIM). C'est un réseau qui implique les infirmières, médecins traitants et cardiologues libéraux en complémentarité avec les structures d'hospitalisation publiques et privées qui réalisent le plus souvent les inclusions. Le bilan est positif et les CHG ont largement contribué à la mise en place de ce réseau.

Plus récemment le programme PRADO promu par les caisses d'assurance maladie s'est mis en place en région Limousin. Il se destine à terme à s'étendre sur tout le territoire national. C'est un système de réseau « allégé », qui implique lui aussi médecins traitants, infirmières et cardiologues libéraux et hospitaliers mais dont la dimension « éducation thérapeutique » est très modérée. Il faudra voir à terme comment pourront s'articuler ses deux réseaux dans une relative complémentarité.

Les activités de radio-isotopes

Réalisées au CHU de Limoges et dans le secteur libéral de Brive. Les CHG n'y participent pas mais les filières sont fluides et l'offre est suffisante.

Conclusion

En région Limousin le secteur public hospitalier

assure l'essentiel de l'offre de soins cardiologique médicale (88 % des séjours). Les CHG y participent largement avec 53 % des séjours régionaux. Ces établissements disposent de 3 USIC une à Guéret en Creuse, une à Brive et une à Tulle en Corrèze.

L'une des principales évolutions concernant les hôpitaux généraux aura été la création d'un centre interventionnel Brive-Tulle sur le site de Brive dont l'activité a démarré en septembre 2008 avec des objectifs fixés par les tutelles parfaitement remplis (prise en charge de tout l'interventionnel aigu, effondrement des taux de fuites extrarégionales en cardiologie interventionnelle et en chirurgie cardiaque). Dans la continuité de la création de ce centre une activité de SSR ambulatoire se mettra en place prochainement au centre hospitalier de Brive.

Enfin il est important que les équipes cardiologiques hospitalières se stabilisent et restent attractives dans un contexte démographique médical difficile et de restructuration importante du secteur libéral sur Limoges. Le rapprochement des équipes de Brive et de Tulle ouvre des perspectives dans ce domaine et l'aboutissement de projets tel que celui de rythmologie interventionnelle sur le bassin Brive-Tulle en collaboration étroite avec le CHU de Limoges sera de nature à renforcer l'offre de soins publique hospitalière régionale.

Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans, insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II), diabète, hypertension artérielle.

MA PRIORITÉ,
ME PROTÉGER

VOYAGE
EN ITALIE

MARIAGE
DE MON FILS

MON
ANNIVERSAIRE

ALLER
AU THÉÂTRE

Pradaxa®
dabigatran etexilate

Une protection démontrée

Avant de prescrire, consultez la place dans
la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr

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 atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge \geq 75 ans ; insuffisance cardiaque (classe NYHA \geq II) ; diabète ; 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-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 peuvent être prises avec ou sans aliments. Elles doivent être avalées entières avec un verre d'eau pour faciliter la distribution dans l'estomac. 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) (Cl = Posologie et mode d'administration) ; Saignement évolutif cliniquement significatif ; Lésion ou maladie jugée à risque significatif de saignement majeur. Ceci s'applique à une ulcération gastrointestinale en cours ou récente, à la présence de néoplasies malignes à haut risque de saignement, à une lésion cérébrale ou rachidienne récente, à une intervention chirurgicale cérébrale, rachidienne ou ophtalmique récente, à une hémorragie intracrânienne récente, aux varices œsophagiennes connues ou suspectées, aux malformations artérioveineuses, à un anévrisme vasculaire ou à une anomalie 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 dans les circonstances particulières de changement de traitement anticoagulant (Cl = 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 (Cl = 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 ciclosporine, l'itraconazole et la dronedarone (Cl = Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions) ; Porteurs de prothèses valvulaires cardiaques nécessitant un traitement anticoagulant (Cl = 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, phase 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 (SSRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRNSA) ; pH gastrique. **Fécondité, grossesse et allaitement***, Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. **Effets indésirables*** : Au total, 22 % des patients présentant une fibrillation atriale traités 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 - CP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78€ / CTJ ; 2,53€. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78€ / CTJ ; 2,53€. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : 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 RENOUELEMENT 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** : 18 décembre 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 Baré, 75013 Paris. Centre d'informations : 12 rue André Huet 51100 Reims - **Centre d'informations** : 03 26 50 45 33. **Pharmacovigilance** : 03 26 50 47 70. *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. Pradaxacommunes_FA110-150-MLA-030614-v1.doc.

Mise à l'exercice physique des adultes avec une cardiopathie congénitale complexe. Expérience pratique à travers un cas clinique



Sonia CORONE

Sonia CORONE*, Bernard WAFO*, Titi FARROKHI*,
Faouzi BECHRAOUI*, Stéphanie HARDY*,
Aude BRUCKER* et Laurence COHEN**

*Centre Hospitalier de Bligny, 91640 Briis sous Forges

**Cabinet etcc, 91300 Massy

Introduction

Dans les années 1960, 80% des enfants nés avec une cardiopathie congénitale mourraient avant d'atteindre l'âge de dix huit ans. En 2010, 80% de ces nourrissons grandissent et deviennent adulte. En 2014, la population des congénitaux adulte dépasse presque la population pédiatrique et elle ne va faire que croître au cours des années à venir.

La majorité d'entre eux mènent une vie sociale et professionnelle normale après avoir subi une, 2, 3 voire 4 interventions chirurgicales lourdes au cours de leur enfance et de leur jeunesse.

Même si on leur a annoncé à un moment de leur parcours médical "vous êtes guéri", la pratique d'une activité physique et sportive leur a été interdite dans la majorité des cas, que ce soit pendant l'enfance, l'adolescence ou plus tard.

Si la HAS recommande la pratique d'activité sportive pour la plupart des patients atteints de cardiopathie congénitale dans son rapport de 2008[1], une attitude restrictive est encore fréquente. De plus, la chirurgie a laissé des cicatrices, des adhérences, des douleurs résiduelles et des craintes rendant difficile la pratique du sport même en endurance douce et hors compétition.

Ainsi cette population d'adultes jeunes qui a grandi dans la lutte pour la vie à travers des hospitalisations et des interventions répétées, est souvent complètement désadaptée à l'effort physique et gênée par une limitation qui n'est pas toujours expliqué par la cardiopathie.

Des lors que l'état cardiologique du patient est stable, un séjour en centre de réadaptation cardiaque peut leur apporter un grand bénéfice que ce soit en période post opératoire immédiate ou à distance de l'intervention chirurgicale.

La littérature disponible concernant l'entraînement en endurance dans cette population est très limitée, en dehors de l'équipe de Rhodes [2] qui a publié, à propos de 19 patients congénitaux âgés entre 8 et 17 ans et qui montre un bénéfice en terme de capacité maximale d'effort sans complication.

L'intérêt du programme de réadaptation cardiaque encadré par une équipe médicalisée sera de les guider au cours des premiers pas par un entraînement physique adapté, personnalisé et les encourager dans leurs efforts. On leur montrera les bénéfices en terme de capacité physique maximale et sous maximale, en terme de perte de poids, de souplesse et d'équilibre. On va leur faire découvrir le bien être de l'après effort et bien sur, les motiver pour poursuivre.

La première étape passe par une évaluation à l'effort précise avec analyse des échanges gazeux.

Cet examen va permettre de quantifier le niveau de condition physique mais aussi d'analyser les paramètres de la limitation à l'effort. Il va amener à faire la part de la limitation qui revient au cœur, au poumon ou au muscle ou encore à l'appréhension de l'exercice.

MISE À L'EXERCICE PHYSIQUE DES ADULTES AVEC UNE CARDIOPATHIE CONGÉNITALE COMPLEXE.
EXPÉRIENCE PRATIQUE À TRAVERS UN CAS CLINIQUE

La vie des services

Christophe, informaticien, marié, il a 2 enfants. (Figures A 1,2,3,4)

Agé de 39 ans, sa cardiopathie est une atrésie pulmonaire à septum ouvert. Il a été opéré d'une intervention palliative à la naissance. Sa malformation est particulièrement complexe et ce n'est qu'à l'âge de 35 ans, après beaucoup d'hésitations, qu'il a bénéficié d'une chirurgie correctrice complète. L'intervention a consisté à fermer la CIV, mettre en place un tube valvé entre le VD et la bifurcation pulmonaire et par la fermeture des collatérales (entre la circulation artérielle développée à partir des artères bronchiques et la circulation veineuse pulmonaire).

Il est en fibrillation auriculaire permanente.

En échographie, la fonction VG et la fonction VD sont dans les limites de la normale. La valve pulmonaire fonctionne bien. Il ne présente pas de fuite aortique. La pression dans le VD est à 60 mm Hg témoignant d'un certain degré d'HTAP et d'un mauvais lit vasculaire pulmonaire proximal et distal.

Le problème actuel est qu'il se plaint d'essoufflement qui le gêne dans la vie courante.

Une évaluation à l'effort maximal limité par les symptômes, couplée à la mesure des échanges gazeux lui est proposé. Il pèse 80 kg pour 185 cm. Le protocole du test sur cyclo ergomètre est de 15 watts incrémenté chaque minute en débutant à 45w. La charge maximale qu'il atteint est de 135 watts pendant 30 secondes. Le profil tensionnel est bien adapté à l'effort. Sa consommation d'oxygène maximale est de 18ml/mn/kg (figA1). Que signifie ce chiffre ? Si on le compare aux normes, il est à 30% de la norme de Wasserman pour un adulte de même âge et à 50% d'un sédentaire européen selon Koch [3] (fig A2)

Intéressons nous maintenant à ses capacités d'endurance : il franchit le premier seuil ventilatoire (SV1) au palier de 50 watts (ou 2,7 METs). Cela signifie que son organisme est en métabolisme aérobie strict jusqu'à ce niveau d'effort. Au delà, ses muscles vont libérer une quantité importante d'acide. Pour conserver la stabilité du PH sanguin, les acides (H+) produits vont être tamponnés par les bicarbonates (HCO₃⁻). Le résultat de l'équation chimique est une production de CO₂ et d'H₂O. Ce surcroit de CO₂, éliminé par la ventilation se traduit par une cassure de la pente de VCO₂ ainsi que celle de la courbe de ventilation (VE) qui s'affichent sur l'écran de la machine de façon instantanée.

Devant ce seuil ventilatoire franchi à 50 watts, donc très précocement, on comprend que



Figure A1 : (en noir les paliers de charge sur la bicyclette ergométrique, en vert la ventilation VE en ml/mn, en rouge la consommation d'oxygène ou VO₂, en bleu l'élimination du CO₂ ou VCO₂. VO₂ et VCO₂ s'expriment en litre/min ou en ml/min et kg)

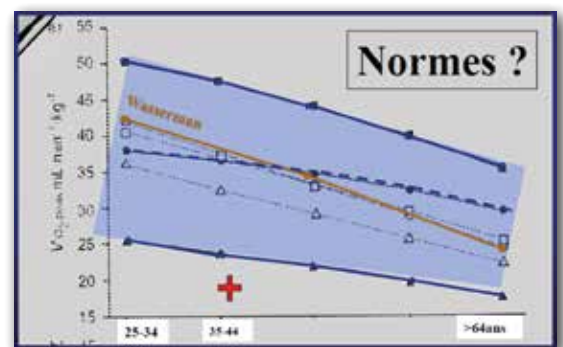


Figure A2 : (Norme de VO₂: en brun normes de Wasserman. En bleu, normes de Koch qui recouvrent un panel de sujets normaux allant du plus sédentaire au plus sportif. La croix rouge représente la VO₂ max de Christophe)

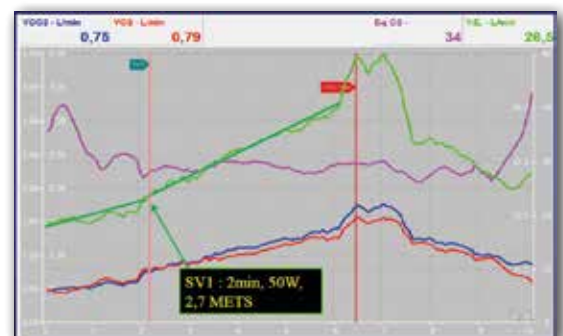


Figure A3 : Détermination du Seuil ventilatoire par la cassure de la courbe de ventilation)



Figure A4 : Progrès de Christophe en terme de VO₂ et de charge maximale

Christophe soit en difficulté dans sa vie quotidienne. Un effort physique de 50 watts est très rapidement atteint comme par exemple en bricolant calmement, en taillant les rosiers ou en

La vie des services

passant l'aspirateur. Cette capacité d'effort limitée, bien mise en évidence par ce paramètre sous maximal a un impact négatif sur sa qualité de vie.

A ce stade, on va proposer à Christophe un séjour de 3 semaines en service de réadaptation cardiaque avec un entraînement quotidien de 3h d'activité physique sous la surveillance des cardiologues, composé de gymnastique, renforcement musculaire et endurance. (planning en fig 5) Les kinésithérapeutes et les APA (Professeur Activité Physique Adapté) vont l'accompagner tout au long du programme individualisé et adapté à ses capacités. Ils vont lui apprendre l'échauffement des articulations et des groupes musculaires, les étirements, la pratique d'un exercice en endurance et en résistance douce et dynamique.

Pour Christophe, la charge initiale lors de la première séance d'endurance sur vélo sera prescrite à 50w, c'est à dire au niveau de son SV1. Il va pédaler pendant 20 minutes le premier jour puis 30 minutes au cours des séances suivantes. La charge sera ensuite augmentée progressivement selon sa tolérance de 5w en 5w en milieu de séance et en restant à un niveau d'essoufflement modéré de 13 sur l'échelle de Borg. (fig 6)

Un entraînement en fractionné pourra lui être proposé rapidement après quelques sessions d'exercice en continu puis de la marche rapide sur tapis.

Il va réaliser des séances de kinésithérapie respiratoire et apprendre à développer son volume courant à l'effort grâce notamment à des exercices ludiques tel que le lancer de fléchettes avec une sarbacane.

Il va participer à des marches dans le parc de 45 minutes, apprendre à dérouler le pieds, à ouvrir et à gonfler sa cage thoracique. Il va être initié à la pratique de la marche nordique, à la danse de salon et goûter aux sensations de détente lors d'un cours de Tai chi.

En fin de séjour, après 15 séances, il a progressé en terme de puissance maximale +40 watts. Il supporte une charge de 175 W pendant 1 minute sur le cyclo-ergomètre et a gagné 4 points en pic de consommation d'oxygène (VO2 max). (fig A4)

Mais surtout il a repoussé son seuil ventilatoire de 50 à 60 w et en ressent les bénéfices de façon pluriquotidienne en montant et en descendant les étages de son pavillon.

Enfin la pente VE/VCO2 est plus basse, ce qui traduit un meilleur pronostic.[4]

A la sortie, une fréquence d'entraînement en endurance lui est recommandée. Après un en-

GROUPE DES TONIQUES					
	LUNDI	MARDI	MERCREDI	JEUDI	VENDREDI
08h30 à 09h45	PETIT DÉJEUNER				
	SOINS INFIRMIERS				
09h45 à 10h25	GYM	MUSCU	GYM	GYM	GYM
10h30 à 11h	MUSCU	VELO	MUSCU	MUSCU	VELO
11h15 à 11h45	VELO	CUISINE PRATIQUE Dinh-Hoang	VELO	MARCHE NORDIQUE	MUSCU
12h45 à 13h15/30					RESPIRER
13h30 à 13h45	REPAS				
APRES MIDI	* INFO CŒUR * en salle de cours de 14h00 à 15h00 VOIR LES THEMES ET LES HORAIRES SUR LE PLANNING MENSUEL PRIS SURVANT				
		13h45-15h45 MARCHÉ EXTENSILE	15h15-16h15 ATELIER Python's Rouge		
				16h-17h TAI CHI Benjamin	

Figure 5 : Emploi du temps des activités collectives proposées à Christophe dans le groupe des "tonique". Chaque type d'activité dure 45 minutes

ECHELLE DE BORG	
6	
7	-----TRES, TRES FACILE
8	
9	-----TRES FACILE
10	
11	-----ASSEZ FACILE
12	
13	-----UN PEU DIFFICILE
14	
15	-----DIFFICILE
16	
17	-----TRES DIFFICILE
18	
19	-----TRES, TRES DIFFICILE
20	

Figure 6 : Echelle de Borg. Le patient se pose la question du ressenti de son effort au moment où il pratique son exercice et quantifie ainsi de façon subjective son niveau d'effort physique

retien motivationnel, il détermine son projet qui est de faire du vélo le week-end avec ses enfants, de ne plus aller au travail en voiture mais en marchant (soit 40 minutes de marche quotidienne). Et il va s'inscrire dans un cours de danse Country avec sa femme.

Il retourne chez lui avec un rendez vous pour une nouvelle évaluation afin de mettre en évidence ses progrès et maintenir sa motivation à 6 mois au cours d'une demi journée en HDJ

dans le centre.

Le planning global du stage est le même pour Christophe que celui des autres patients hospitalisés qui sont plus âgés et pour la majorité atteints de coronaropathie. Les activités collectives d'entraînement à l'effort sont individualisées en fonction du niveau physique de chacun et se déroulent en groupe de 10 personnes. Dans notre centre, trois groupes de niveau sont formés selon les capacités physiques des patients à l'arrivée (tonique/moyen/doux).

Même s'il est tentant de faire augmenter la charge rapidement au vu du jeune âge de certains congénitaux, il faut rester très prudent et accepter une progression particulièrement lente de ces patients. Ces jeunes atteints de cardiopathies congénitales complexes et multi opérés sont souvent très désadaptés à l'effort physique. Il existe un risque de malaise vagal et d'hypotension symptomatique en récupération.

Dans notre expérience de 4 ans et une cinquantaine de patients atteints de cardiopathie congénitale complexe et réadaptés à l'effort physique au centre hospitalier de Bligny, nous n'avons observé aucun trouble du rythme grave déclenché par l'exercice.

Chez les patients en circulation cavo-pulmonaire ou il n'y a pas de ventricule droit et dans toutes les situations d'insuffisance ventriculaire droite même relative tel que les patients opérés d'une tétralogie de Fallot, il nous semble essentiel de favoriser le retour veineux périphérique. Aussi, l'entraînement en endurance sur tapis est privilégié par rapport au vélo. On insiste sur un échauffement prolongé et sur des séries de mouvements en montant sur les pointes des pieds pour provoquer une chasse veineuse par la contraction du triceps sural.

Comme chez tous les individus, le point important est d'encourager, de valoriser les efforts. Tous ont besoin d'une écoute à leurs problèmes spécifiques, "au ressenti" et c'est indispensable pour les motiver à poursuivre régulièrement et avec plaisir un exercice physique. Afin de permettre des échanges d'expérience entre les jeunes adultes, nous essayons de les regrouper sur les mêmes périodes de l'année.

Six mois après un programme de 2 semaines et 10 séances chez 15 jeunes patients, nous avons envoyé un questionnaire par internet sur leur impression concernant le séjour.

Alors qu'un tiers répondait "très faible" avant le programme, à la question "comment qualifiez-vous votre niveau physique?", plus aucun ne cochant cette réponse après le programme.

La moitié de notre population pense que les difficultés perçues avant le séjour, étaient en partie dues à de l'appréhension et que l'arrêt de travail concomitant à cette hospitalisation a finalement eu des conséquences positives sur leur vie professionnelle.

La principale difficulté dans ce programme n'est pas dans la partie réentraînement à l'effort qui est toujours bénéfique mais dans la difficulté de persuader ces patients, des bienfaits du stage et de les amener à accepter un arrêt de travail de 1, 2 voire 3 semaines.

Ces adultes jeunes ne veulent pas que leur malformation cardiaque se sache dans leur milieu professionnel et refusent souvent l'arrêt de travail. Ils connaissent trop bien les hôpitaux, les arrêts de scolarité répétés et craignent beaucoup une interruption du rythme de vie.

Pour résoudre cette difficulté, la prescription d'un test d'effort permet un premier contact entre le patient et l'équipe de réadaptation. A cette occasion, on en profite pour faire visiter le centre, les installations, informer et essayer de séduire. A l'issue de cette rencontre, un stage d'une semaine est proposé. Dans notre expérience, c'est à leur propre demande et dans un deuxième temps qu'ils reviennent pour un séjour plus long de 2 voir 3 semaines et même finalement, ils réservent leur place d'une année sur l'autre pour un séjour chaque été!

Conclusion

Un programme de réentraînement à l'effort personnalisé, basé sur une évaluation précise, réalisé par une équipe multidisciplinaire encadrée par des cardiologues peut permettre de gagner en condition physique et ainsi améliorer franchement la qualité de vie des adultes atteints d'une cardiopathie congénitale complexe.

Bibliographie

- [1] Rapport HAS. Protocole national de diagnostic et de soins. Cardiopathies congénitales complexes, prise en charge des patients ayant une tétralogie de Fallot, une atrésie pulmonaire à septum ouvert ou une agénésie des valves pulmonaires avec communication inter ventriculaire. Juin 2008.
- [2] J Rhodes, Pediatrics 2005;116:1339
- [3] Koch, Eur respir j 2009;33
- [4] R Inuzuka, G P Diller, F Borgia et al. Comprehensive use of cardiopulmonary exercise testing identifies adults with congenital heart disease at increased mortality risk in the medium term. Circulation 2012; 125:250-259

Temps de travail médical : QUID de la circulaire d'application sur la permanence des soins



Michel HANSEN

Michel HANSEN (Haguenau)

Le contexte

Une directive européenne datant de 2003 émet des normes sur la protection, la sécurité et la santé du travailleur.

- Le médecin hospitalier est concerné par cette directive. Décision de Cour de Justice de la Commission Européenne.
- Les activités libérales ne sont pas incluses (ce qui est différent du salarié du privé).
- Cette directive est restée « lettre morte » pendant de nombreuses années.
- Une plainte est déposée en 2011 auprès de la Commission Européenne par un syndicat de praticiens (SNPHAR).
- En 2013, la Commission Européenne adresse une mise en demeure de l'Etat français ce qui motive la promulgation de l'arrêté du 8 novembre 2013 puis de la circulaire d'instruction de mars 2014 sur l'organisation de la permanence des soins.

Une mise en demeure identique est adressée à l'état Français en juin 2013 concernant les médecins en formation.

Le temps de travail est toujours décompté en demi-journées pour les praticiens et les médecins en formation : cette ambiguïté en regard du décompte horaire ne devrait pas pouvoir subsister ...

Le travail préparatoire

Le décret doit être appliqué. Cela doit conduire à une nouvelle réflexion sur les organisations. Les conséquences sur la garde sur place ne semblent pas importantes en dehors d'une gestion plus « pointilleuse » des temps de travail additionnels.

La vraie problématique porte essentiellement sur l'astreinte opérationnelle et les conséquences sur les activités programmées. Il faut donc, avant toute chose, réaliser une analyse approfondie de la pénibilité de ce type d'astreintes et **notamment** dans la zone 22h-8h30 qui nécessite, bien entendu, un effort de

transparence qui pourra peut-être conduire à quelques « chagrins ».

Ce bilan éclairé fait, il faudra adapter des propositions face aux **types** d'activités et à sa pénibilité :

- suppression d'astreintes opérationnelles,
- renfort démographique,
- dérogations (nous y reviendrons),
- forfaitisation,
- mutualisation.

Le temps de travail additionnel (TTA)

Il y a nécessité d'une contractualisation : chaque praticien doit signer un contrat avec la Direction. Le praticien a le choix d'accepter ou de refuser du temps de travail additionnel (OPT-OUT). Ce contrat est révisable par année. Ceci doit également figurer dans le contrat de pôle (implication du Chef de Pôle).

L'établissement doit se pourvoir d'un registre du TTA. C'est la seule manière de pouvoir suivre, de façon éclairée, le temps de travail médical. Il faut exiger que l'établissement se dote d'un logiciel à cet effet (il existe des logiciels compatibles). Il faut, bien sur, avoir à l'esprit que c'est la porte ouverte à la surveillance de l'utilisation du temps médical et du contenu des activités : cela pourrait paraître asservissant mais aura au moins l'avantage de la clarté (la carte à puce n'est plus très loin...).

La Commission de l'Organisation de la Permanence des Soins (COPS) est l'instance majeure de cette réorganisation. Cette commission doit procéder :

- à la réalisation du modèle de contrat (avec avis de la Commission Médicale d'Etablissement),
- du suivi et de l'évaluation du TTA,
- de la mise en place du règlement intérieur de l'astreinte opérationnelle de l'établissement.

Le repos quotidien

Il est **garanti au praticien** : droit pour le praticien et obligation pour l'hôpital.

Son organisation va être une conciliation d'intérêts divergents :

- directeur : contrainte budgétaire mais engagement de sa responsabilité,
- praticien : attractivité et respect de sa santé,
- pour les deux : quid de l'activité programmée ?

Le règlement intérieur des astreintes opérationnelles doit donc prévoir les **dérogations** :

- une est prévue dans la circulaire pour le week-end,
- pour les autres : il s'agit de rendre la loi applicable (et/ou de la contourner ?)

Les dérogations doivent reposer sur **une assise juridique**. Celle-ci peut-être l'intérêt du service et la continuité du service public. Dans le règlement intérieur (et donc l'établissement d'éventuelles dérogations) il faut penser à :

- l'activité publique,
- l'activité **libérale**,
- les activités d'intérêt général,
- le temps d'activité managériale (lorsqu'il a lieu d'être).

Ce système de dérogation n'a pour but que de couvrir les activités programmées faisant suite à l'astreinte opérationnelle : si l'activité publique en sera probablement « protégée », pour l'activité libérale du praticien cela reste un point d'interrogation. Quoi qu'il en soit, il apparaît souhaitable de vérifier l'aspect assurantiel de l'établissement pour l'activité publique et le même aspect pour l'assurance du praticien en cas d'activité libérale. Cela n'est pas clairement déterminé en amont : ce sera la **jurisprudence** qui déterminera.

Des points particuliers

La forfaitisation : elle doit forcément, si cette solution est retenue par le praticien et/ou le pôle, découler d'une analyse attentive. Il faut se souvenir que le temps médical est « lissé » sur un quadrimestre. L'avantage de la forfaitisation est donc la régularité du paiement. Ce mode est également révisable par année. Une ques-

tion reste en suspens : que se passe-t-il si, sur quatre mois, le temps est supérieur à 48 heures : pour certains il rentre dans le cadre de la forfaitisation pour d'autres il peut être discuté en supplément ?

Les tableaux de services

Ils représentent la pierre angulaire du recueil de l'organisation de l'activité à titre prévisionnel puis définitif ; avec dans ceux-ci l'intégration des nécessités de la permanence des soins ils deviennent incontournables (pour peu qu'ils ne l'étaient pas déjà avant). Ils sont sous la responsabilité du Chef de Pôle (attention !!) et par éventuelle délégation du Chef de Service et/ou du Responsable d'Unité Fonctionnelle. Ils sont absolument à établir en regard du type d'activité et doivent, maintenant, faire éventuellement la preuve d'idées et de **négociations innovantes** : à titre d'exemple l'USIC : la plupart de ces unités ne sont pas en temps continu (peut-être à tort) mais doivent faire l'objet d'une vraie permanence des soins diurne et nocturne : il est tout à fait défendable (en comparaison avec d'autres activités) d'inclure 3 demi-journées pour une période diurne devant s'étendre de 8h30 à 18h30 (voir 19h00).

Il ne faut aussi, pas oublier la **vision territoriale** : une astreinte opérationnelle territoriale doit être discutée, en tant que de besoin, soit dans le cadre d'une CHT existante soit dans le cadre des futurs GHT. Les mots restructuration et mutualisation ne doivent plus être un tabou sauf à mettre, à très moyen terme, nos hôpitaux en danger. Et, comme toujours, il vaut mieux que le corps médical soit porteur de projets plutôt que ceux-ci nous soient imposés par les différentes tutelles.

Garder enfin à l'esprit que très récemment, ont été mises en place les Commissions Régionales Paritaires auprès de l'ARS : entre autre, à l'ordre du jour le problème du temps médical. En cas de difficultés à l'intérieur d'un établissement ces commissions peuvent être sollicitées.

Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

La disjonction de la coronarographie diagnostique et de l'angioplastie : une pratique hétérogène

Publié dans INFO SANTÉ mai 2012,
revue de la FHF www.fhf.fr avec l'autorisation des auteurs
B. Garrigues et Y Gaubert

Note préliminaire : tous les noms d'établissements ont été anonymisés par choix éditorial, il s'agit néanmoins de cas réels.

L'angioplastie (acte thérapeutique de réparation d'une artère coronaire) est souvent réalisée dans le même temps opératoire que la coronarographie diagnostique l'ayant motivé. Le patient bénéficie alors des deux opérations en une seule fois, et un seul acte est codé - et facturé dans le cas d'un exercice libéral. Cet acte comprend les deux opérations, mais possède un tarif inférieur aux deux actes réalisés indépendamment.

Quel peut être l'intérêt du patient ?

La simultanéité des deux opérations est plus confortable pour le patient : il ne sera pas obligé de subir une nouvelle intervention, son séjour sera a priori plus court et il ne devrait pas être obligé de revenir. D'un point de vue médical, pour les cas simples, soit la majorité des cas, il semblerait qu'il soit préférable en termes de rapport bénéfice/risque que les deux opérations soient réalisées en un seul temps opératoire : baisse du risque anesthésique, pas de délai avec risque de décompensation de la lésion coronaire, risque infectieux et d'irradiation amoindris...

Dans les cas plus complexes une concertation médico-chirurgicale peut être nécessaire et peut justifier la réalisation en deux temps.

Quel peut être l'intérêt du praticien ?

Pour le praticien salarié, la réalisation en un seul temps est préférable puisque le temps total est inférieur et le risque encouru par le patient probablement moindre. La réalisation en un seul temps possède les mêmes avantages pour le praticien libéral que pour le salarié la réalisation en deux temps consomme plus de temps, mais permet une facturation supérieure.

Quel peut être l'intérêt de l'établissement ?

L'établissement a intérêt à ce que l'acte soit réalisé en un seul temps puisque le patient sortira plus vite pour un tarif de séjour identique. Néanmoins, si l'angioplastie est différée pour être réalisée au cours d'un autre séjour, l'établissement sera gagnant puisqu'il facturera alors deux séjours.

En travaillant sur la base PMSI 2009-2010, on retient 258 817 angioplasties².

Celles-ci se répartissent selon les situations suivantes :

- 66,7 % ont lieu dans le même temps opératoire et sont codées en tant que tel ;
- 6,0 % sont codées en 2 actes séparés le même jour au cours du même séjour (on ne peut pas exclure qu'il ne s'agisse pas parfois d'erreurs de codage) = **situation A**, cf. ci-dessous ;
- 10,2 % ont lieu en 2 temps séparés de moins de 15 jours au cours du même séjour = **situation B**, cf. ci-dessous ;
- 4,0 % ont lieu en 2 temps séparés de moins de 15 jours au cours d'un séjour différent dans le même établissement = **situation C**, cf. ci-dessous ;
- 0,7 % a lieu en 2 temps séparés de moins de 15 jours dans deux établissements différents = **situation D**, cf. ci-dessous ;
- 12,5 % ont lieu en 2 temps séparés de plus de 15 jours.

Sans préjuger s'il s'agit d'une juste répartition correspondant au plus près à l'optimum médical dans l'intérêt du patient, à ce stade la question est : « Certains établissements s'écartent-ils significativement de cette répartition de types de prise en charge ? ».

On isole différents cas de figures (situations A à D décrites ci-dessus auxquelles on ajoute la situation E qui concentre tous les cas) :

A - On isole les établissements qui possèdent une grande part d'angioplasties codées le même jour qu'une coronarographie isolée (dans le même séjour) : il s'agit probablement d'un **codage erroné dans le public**.

En effet, il n'y a pas d'intérêt à coder les 2 actes séparément puisque cela ne change rien, notamment en termes de financement. Dans le cas du privé lucratif, on ne peut pas conclure entre l'erreur et une décision volontaire, le codage des 2 actes isolés est cependant rémunéré davantage que l'acte corangioplastie en un temps. On note que **l'établissement médian possède 1,6 % des angioplasties dans ce cas**. Les principaux établissements publics (probablement mauvais codeurs sur ces interventions, mais il faudrait cependant le vérifier) sont : le CH de AAAA (83 % de leurs angioplasties retenues dans l'étude) et le CH BBBB (74 % de leurs angioplasties retenues dans l'étude).

Les autres établissements publics sont sous les 15 % ou possèdent de trop nombreuses données d'horodatage d'actes manquantes ne permettant pas de conclure.

Les établissements privés lucratifs présents en tête de liste sont plus nombreux puisqu'on en trouve 8 au-delà de 20 % (la médiane nationale se situant à 1,5 %) : Clinique CCCC* = 54 % ; Polyclinique DDDD = 46 % ; Institut EEEE* = 32 % ; CH privé FFFF = 29 % ; Centre GGGG = 23 % ; Centre HHHH = 22 %. **Ces établissements codent entre 20 % et 54 % de leurs angioplasties le même jour qu'une coronarographie isolée**. Soit il s'agit de deux actes réellement isolés dans ces proportions (par exemple, la coronarographie le matin et l'angioplastie l'après-midi) et on peut se demander pourquoi il existe de telles différences de pratiques avec le reste des établissements - pour rappel, 1,6 % en médiane. Est-ce médicalement justifiable ? Une telle proportion de cas particuliers répartis sur ces seuls établissements paraît, pour le moins, étonnante ! Cela fait-il courir un risque supplémentaire au patient ? Est-il justifié de financer ces deux actes ? Soit il s'agit d'erreurs de codages involontaires (mais coûteuses pour l'Assurance-maladie), soit il s'agit d'erreurs de codage volontaires pour obtenir davantage d'honoraires.

B - On trouve des établissements qui possèdent un taux élevé d'angioplasties précédées de quelques jours d'une coronarographie au cours du même séjour. Au niveau national, l'établissement médian possède 5 % de ses angioplasties dans ce cas (angioplastie et coronarographie isolées dans les 14 jours précédents au cours du même séjour). On tombe néanmoins sur des valeurs troublantes et on note que pour cet indi-

icateur les 26 premiers établissements (les taux les plus élevés) sont tous privés (24 lucratifs). Dans ce cas aussi on peut trouver étonnant que tous les cas complexes et/ou particuliers soient répartis sur ces seuls établissements. Voici les 5 premiers :

- Clinique IIII = 69 % des angioplasties sont réalisées après un acte de coronarographie ayant eu lieu dans les 14 jours précédents (et pas le même jour) au cours du même séjour ;
- Clinique JJJJ = 60 % ;
- Clinique KKKK = 54 % ;
- Clinique LLLL = 53 % ;
- Clinique MMMM = 50 %.

Le délai entre les deux actes est majoritairement inférieur à 7 jours.

Un établissement lucratif médian réalise 13 % de ses angioplasties avec cet enchaînement. Un établissement public médian réalise seulement 3 % de ses angioplasties avec cet enchaînement. Comment s'expliquent de telles différences ? **Les recommandations de différer l'angioplastie dans certains cas complexes peuvent difficilement justifier de telles différences car il s'agit de cas qui ne pourraient expliquer des variations que de quelques pourcents tout au plus.**

On peut envisager deux hypothèses pour expliquer ces différences :

- Le coronarographe n'est pas habilité à réaliser l'angioplastie et programme donc la deuxième phase de l'intervention pour un confrère dans les jours qui suivent : ce type d'organisation devrait-elle légitimement perdurer ? Elle possède un coût important pour la communauté (davantage d'honoraires puisque deux actes sont alors facturés, des durées de séjours plus longues) et n'est pas optimale pour le confort et la sécurité du patient.
- C'est le même praticien qui fait les deux actes, mais il décide de les faire en deux temps. Les interrogations quant à la légitimité de ce type de comportement sont encore plus prononcées lorsque cela devient la règle et que l'établissement d'exercice n'est de surcroît pas un centre de recours.

C - On trouve également des établissements possédant un taux élevé d'angioplasties précédées de quelques jours d'une coronarographie au cours d'un séjour différent. Ce sont les établissements qui « tronçonnent » les prises en charge en deux séjours.

Au niveau national, l'établissement médian possède environ 2 % de ses angioplasties dans ce cas (angioplastie et coronarographie isolée dans les 14 jours ayant précédé au cours d'un séjour différent). Comme pour l'indicateur pré-

cédent, toute la tête de liste est composée de cliniques lucratives (23 sur les 24 premiers).

Voici les chiffres les plus spectaculaires :

- Clinique NNNN = 28 % des angioplasties sont réalisées après un acte de coronarographie ayant eu lieu dans les 14 jours précédents (et pas le même jour) au cours d'un séjour différent ;
- Polyclinique OOOO = 27 % ;
- Clinique PPPP = 27 % ;
- CH privé FFFF = 24 % ;
- Institut EEEE** = 23 % ;
- Clinique QQQQ = 18 % ;
- Clinique RRRR = 17 %.

Ce comportement atypique coûte plus cher que de faire les deux opérations au cours de la même procédure puisqu'à la fois l'Assurance-maladie paie des honoraires pour deux actes (en secteur privé), mais également paye deux groupes homogènes de séjours (GHS) au lieu d'un. Le confort du patient est dégradé et ceci peut poser un problème de sécurité ? Il existe un taux incompressible de cas particuliers qui justifient la réalisation en deux séjours, mais alors qu'au niveau national un centre médian possède environ 2 cas sur 100 dans ce schéma, **il existe des établissements privés commerciaux qui en possèdent 10 à 15 fois plus.**

Ce comportement atypique est essentiellement constaté dans des établissements commerciaux (l'établissement privé commercial médian possède 4,3 % de ces cas dans ce schéma contre 0,92 % de l'établissement public médian).

D - On décrit ici les établissements qui possèdent un taux élevé d'angioplasties précédées de quelques jours d'une coronarographie réalisée dans un autre établissement. Ce sont les établissements destinataires de patients adressés pour l'angioplastie par d'autres établissements qui réalisent la coronarographie en amont.

Ces cas sont rares au niveau national, 46 % des établissements n'ont aucun patient dans ce cas et 87 % des établissements ont moins de 1 % de leurs angioplasties dans ce cas. Mais on trouve aussi des établissements avec des taux supérieurs aux normes constatées, donc deux avec un taux autour de 10 % :

- Clinique SSSS = 15 % de ses angioplasties ont été précédées d'une coronarographie isolée dans un établissement tiers au cours des 14 jours précédant l'acte ;
- Clinique TTTT = 10 %.

E - Au total si l'on cumule toutes les angioplasties précédées d'une coronarographie isolée dans les 14 jours précédents, qu'elles aient eu lieu ou non au cours du même séjour ou dans

le même établissement, on atteint des valeurs extrêmement élevées pour certains centres.

L'établissement médian possède 9,3 % de ses angioplasties dans ce cas, l'établissement public médian en possède 4,4 % et l'établissement lucratif 22,1 %. Les 39 premiers centres sont privés (dont 37 lucratifs).

Les 8 premiers ont tous un taux supérieur à 50 % :

- Clinique IIII = 71 % des angioplasties ont été précédées d'une coronarographie isolée dans au cours des 14 jours précédant l'acte (même séjour ou non, même établissement ou non) ;
- Polyclinique OOOO = 67 % ;
- Clinique JJJJ = 65 % ;
- Clinique MMMM = 65 % ;
- Clinique KKKK = 56 % ;
- Clinique LLLL = 56 % ;
- Polyclinique UUUU = 55 % ;
- Clinique VVVV = 53 %.

Conclusion

Cette étude démontre qu'il existe certains établissements - généralement lucratifs- atypiques quant à l'enchaînement entre coronarographie et angioplastie. La survenue des deux actes isolés dans une période de deux semaines (coronarographie à J0, puis angioplastie entre J1 et J14) concerne en général 1 angioplastie sur 11 dans un établissement (1 cas sur 26 dans un établissement public médian et 1 cas sur 4 dans un établissement privé médian). Mais cela va jusqu'à 7 cas sur 10 dans une clinique bretonne et plus de 4 cas sur 10 dans 14 cliniques en France. Ces comportements constatés, sans méconnaître certaines recommandations des sociétés savantes, posent de nombreuses questions et amènent à de nombreux commentaires :

- Pourquoi constate-t-on de tels taux sur ces seuls établissements ? Une telle proportion de cas complexes et/ou particuliers répartis seulement sur eux est, pour le moins, étonnante.

- *A contrario*, devrait-on considérer que la majorité des pratiques est atypique, et que les bonnes pratiques sont concentrées dans ces seuls centres ?

- Les établissements avec des taux aussi élevés de disjonction des procédures mettent-ils en danger la sécurité des patients ?

- Le rapport bénéfice/risque pour le patient est-il pris en compte dans ces choix organisationnels ?

- Doit-on laisser perdurer les situations où le praticien réalisant la coronarographie n'est pas qualifié pour l'angioplastie (ou bien le centre n'est pas autorisé à la faire), obligeant à une seconde intervention ?

Il n'est évidemment légitime de financer deux

actes et/ou deux GHS, que dans les cas où cela s'avère médicalement justifié.

Enfin, cela nous amène également à ouvrir le débat sur la pertinence des actes en eux-mêmes. Seuls des contrôles ciblés sur dossiers pourraient apporter un éclairage sur cette crainte : toutes les coronarographies sont-elles nécessaires ? Toutes les angioplasties sont-elles nécessaires ? Tous les stents posés sont-ils nécessaires ?

Note méthodologique : toutes les données sont issues des bases nationales PMSI 2009 et 2010 validées d'une part par les établissements, puis par les Agences régionales de santé (ARS) et enfin par l'Agence technique de l'information sur l'hospitalisation (ATIH). Les données de chaînage ont également été utilisées (même validation), ainsi que les données d'horodatage des actes contenus dans les enregistrements RSA. Malgré toutes les étapes de validation, toutes ces informations peuvent parfois être de qualité inégale, ce qui implique la prudence sur les résultats,

notamment individuels.

Les auteurs tiennent à remercier les docteurs Bernard Jouve, Youcef Rahal et Pierre Kiegel pour leur aide et leurs conseils.

** à noter que la Clinique CCCC et l'Institut EEEE font partie des établissements pour lesquels un certain nombre de dossiers ont été exclus de l'analyse (environ 10 % de leurs angioplasties) du fait d'informations manquantes sur la date de l'acte, ce qui ne permet donc pas d'estimer l'enchaînement exact entre la coronarographie et l'angioplastie.*

*** la valeur pour l'Institut EEEE est probablement erronée (sous-estimée ?) du fait d'un certain nombre de procédures non horodatées, et donc non prises en compte.*

1. Dans certains cas complexes, il existe des recommandations pour différer l'angioplastie.
2. Ce qui correspond à 96 % des angioplasties coronaires de la base. On ne conserve que les établissements avec au moins 500 angioplasties sur 2 ans et on supprime les séjours mal chaînés.

Ce que j'en pense

Bernard JOUVE (Aix-en-Provence)

Sans vouloir porter de jugement sur la disparité des pratiques en France, cet article pose avant tout la question de la pertinence des actes en cardiologie interventionnelle.

Si l'angioplastie ad hoc de la lésion coupable dans le contexte de l'infarctus avec sus ST ou celui du SCA sans sus ST à très haut risque, qui correspond à une urgence, ne soulève pas de question en terme de pertinence, un tel acte ad hoc lorsqu'il est pratiqué dans un contexte d'angor stable ou dans les 24 à 72 heures d'un SCA sans sus ST, nécessite une information adéquate du patient et doit justifier son bien fondé par le respect des recommandations.

En effet, bien que sûre, associée à un moindre taux de complications au site de ponction et souvent plus économique, l'angioplastie ad hoc doit être motivée par une preuve ischémique. A défaut, la ou les lésions en présence à revasculariser devront faire l'objet d'un évaluation fonctionnelle soit par la mesure de la FFR durant l'examen (en sont exemptées les sténoses > 90%) soit par une imagerie de stress à postériori.

Ceci étant dit, il est rappelé que la revascularisation des lésions à risque doit être discutée au

préalable avec la heart team. Ainsi les sténoses du tronc gauche non protégées et les sténoses tritronculaires ne devraient pas faire l'objet d'une angioplastie ad hoc car une stratégie chirurgicale de pontage est recommandée de première intention en particulier si atteinte du tronc gauche avec score syntax > 32 ou lésions tritronculaires avec score > 22.

Si l'angioplastie est la stratégie retenue, les lésions à haut risque doivent être traitées dans les 2 semaines qui suivent le diagnostic coronarographique.

Dans les autres cas avec lésions moins complexes et si l'angioplastie est dissociée de la coronarographie, l'acte thérapeutique doit être fait dans les 6 semaines sauf si angor de classe 3 ou 4 (CCS) ramenant le délai à moins de 2 semaines.

Ces recommandations s'appliquent à tous et seul leur respect peut conduire à une harmonisation des pratiques. Néanmoins, le recrutement des centres pouvant être hétérogène notamment par le nombre de SCA, la prise en charge des occlusions chroniques, des lésions complexes et calcifiées, il convient d'être prudent dans l'analyse.

CHAQUE PATIENT EST DIFFÉRENT, LES ANTICOAGULANTS ORAUX FONT-ILS LA DIFFÉRENCE ?

OBSERVANCE

COMORBIDITÉS

ÂGE

TRAITEMENTS
CONCOMITANTS

POIDS

FONCTION
RÉNALE

L'ANTICOAGULATION ORALE NÉCESSITE LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DE CHAQUE PATIENT

Parce que chaque patient est différent, il est nécessaire de personnaliser leur prise en charge en fonction de leurs risques et de leurs besoins⁽¹⁾.

Le choix d'un anticoagulant oral doit se faire au cas par cas en tenant compte des facteurs susceptibles de majorer le risque thromboembolique ou hémorragique⁽¹⁻³⁾ :

- Âge,
- Comorbidités,
- Fonction rénale,
- Poids,
- Traitements concomitants,
- Qualité prévisible de l'observance.

LA PRISE EN COMPTE DES SPÉCIFICITÉS DES PATIENTS POUR UNE PRISE DE DÉCISION THÉRAPEUTIQUE ÉCLAIRÉE

Des études spécifiques pour évaluer les effets des anticoagulants selon le profil de chaque patient contribuent à améliorer les pratiques et à vous guider dans vos choix thérapeutiques pour une anticoagulation au plus proche des besoins de vos patients.

DAIICHI SANKYO S'ENGAGE DANS LA RECHERCHE SUR L'ANTICOAGULATION ORALE

Daiichi Sankyo s'efforce de prendre en compte la diversité des patients que vous rencontrez dans votre pratique clinique.

1. HAS. Guide Parcours de Soins. Fibrillation atriale. Les parcours de soins. Février 2014. 2. HAS. Bon usage du médicament. Fibrillation auriculaire non valvulaire. Quelle place pour les anticoagulants oraux non antivitamine K. Juillet 2013. 3. ANSM. Rapport. Les anticoagulants en France en 2014 : état des lieux, synthèse et surveillance. Avril 2014.

Passion pour l'Innovation.
Considération pour les Patients.



Le cardiologue face à une expertise médicale



B. LIVAREK* (Versailles) Bernard LIVAREK

Au cours de sa carrière, le cardiologue peut être amené à être acteur d'une expertise médicale.

Quand le cardiologue peut-il être confronté à une expertise médicale ?

a) Lors de la recherche par un patient ayant subi un préjudice, d'une indemnisation amiable en **commission de conciliation et d'indemnisation (CCI)**, préjudice survenu en lien avec un acte de prévention, de diagnostic, ou de traitement.

Si les critères de gravité requis pour avoir recours à la CCI sont atteints, le président ordonnera en premier lieu une expertise pour permettre à la commission de statuer sur la responsabilité du dommage et sur la réparation financière (qui paye ? et quel montant ?).

b) En judiciaire, le plus souvent **en procédure civile** :

- Au tribunal de grande instance devant la justice civile un patient ou ses ayant-droit rechercheront **une indemnisation** lorsque que l'acte de prévention, de diagnostic, ou de traitement a été effectué par un cardiologue en secteur libéral (soit libéral pur en ville, soit libéral à l'hôpital).

- Au tribunal administratif lorsque l'acte de prévention, de diagnostic, ou de traitement a été accompli en **secteur public**.

c) Beaucoup plus rarement **en procédure pénale**, un patient, ses ayant-droit ou le ministère public, chercheront à **sanctionner** un praticien présumé responsable d'un dommage.

La victime ou ses ayant-droits pourront parallèlement se constituer partie civile pour obtenir des dommages et intérêts et donc une indemnisation.

Rappelons que « *Le Pénal tient le Civil en l'état* », ce qui signifie que si le cardiologue est acquitté (ou obtient un non-lieu) au pénal, l'action civile s'éteint automatiquement, et par la même la perspective d'une indemnisation. Le pénal est donc une très mauvaise voie en judiciaire pour les victimes, car les acquitte-

ments (ou non-lieux) sont fréquents du fait de la difficulté juridique fréquente de prouver une faute, à l'origine du dommage, avec un lien de causalité « *Unique, Direct et Certain* ».

Quel est le travail demandé à l'expert ?

L'expert est un technicien auquel le juge ou le président de la CCI demande un avis technique sur une prise en charge médicale.

Cet avis est matérialisé par une **mission** très précise et l'expert n'est habilité à répondre qu'aux questions de la mission et à aucune autre ! « *La mission rien que la mission.* »

L'une des questions toujours posée à l'expert est de savoir si la prise en charge a été conforme aux données acquises de la science. L'expert ne sera ainsi jamais amené à se prononcer sur l'existence d'une faute, ce qui relève du rôle spécifique du juge, mais bien de savoir si au moment de la prise en charge, les procédures et les recommandations ont bien été respectées.

Déroulement d'une expertise

Après avoir convoqué toutes les parties, l'expert procédera le jour de l'expertise à une reconstitution de l'histoire avec prise de connaissance des pièces médicales qui lui auront préalablement été adressées, ainsi qu'aux parties.

Il procédera à un examen clinique de la victime si elle n'est pas décédée, et entendra les doléances de la victime et/ou de ses ayant-droit.

Il s'assurera du caractère **contradictoire** de la réunion ce qui signifie que l'ensemble des parties devra disposer de la possibilité de s'exprimer au cours de l'expertise et que l'ensemble des pièces adressées à l'une des parties le sera à toutes (sauf au pénal où le « contradictoire » n'existe qu'au moment du procès, mais pas avant).

En CCI, l'expert rendra directement un **rapport définitif** qui sera examiné en session plénière de la commission, en présence des parties, convoquées spécifiquement à cette fin.

Il en est de même **au pénal** avec rédaction d'un rapport définitif, sans pré-rapport, et dépôt de l'expert sous serment au moment du procès.

En judiciaire, au civil, l'expert rendra un **pré-rapport** qui permettra aux parties de formuler des « **dires** », c'est à dire d'apporter des remarques au pré-rapport, remarques qui figureront dans le rapport définitif.

Dans son rapport définitif, le médecin expert devra répondre aux différentes questions de la mission et en particulier détailler les différents postes de préjudices corporels issus de la **Nomenclature Dintilhac** (Juriste qui a donné son patronyme à la nomenclature des préjudices).

L'expert indiquera s'il retient ou non les différents chefs de préjudice et indiquera quel niveau de gravité il leur attribue en précisant préalablement le degré d'imputabilité entre la faute éventuelle commise et la survenue du dommage.

L'expertise est donc un moment extrêmement important puisqu'elle permet à chacune des parties de faire valoir son point de vue, et ensuite au juge de déterminer, à partir du rapport final de l'expert, les modalités de l'indemnisation de la victime ou des ayant-droit.

Il est indispensable lorsque l'on est soi-même mis en cause dans le cadre d'une expertise **d'être présent à la réunion**, accompagné d'un représentant de son assurance.

Il faut en effet absolument éviter la politique de la chaise vide car celle-ci peut être interprétée comme un désintérêt du cardiologue

vis-à-vis du dommage survenu à son patient.

L'expertise doit être préparée en amont par le cardiologue avec le recueil complet des éléments du dossier, une parfaite maîtrise de ceux-ci et éventuellement l'aide d'un avocat et d'un médecin conseil d'assurance, qui pourront l'aider à répondre aux questions de l'expert, préparer la réunion et l'épauler au moment de celle-ci.

Il est de bonne pratique de rédiger systématiquement un résumé des réponses aux différents points qui seront abordés en expertise.

Au cours de celle-ci, il sera important de conserver **une courtoisie et une bienveillance à l'égard des parties opposées**, quelque soit le ressenti à leur égard du médecin qui peut parfois se considérer injustement mis en cause.

Bien entendu, la prévention de la mise en cause judiciaire est préférable à la guérison...

Un discours clair et loyal vis-à-vis des patients, une information délivrée honnêtement, le respect de délais de réflexion, la proposition d'alternatives diagnostiques ou thérapeutiques, la parfaite tenue du dossier médical, la traçabilité de l'information en particulier, et enfin, une communication empathique en cas de dysfonctionnement, d'incident ou d'accident, restent les clefs de la prévention de situations dont personne ne sort jamais indemne.

* Dr Bernard LIVAREK
Service de Cardiologie, Centre Hospitalier de Versailles, 177 rue de Versailles, 78150 Le Chesnay.
Cardiologue,
Expert près la Cour d'Appel de Versailles, et de la Cour administrative d'Appel de Paris et de Versailles.
Courriel : blivarek@ch-versailles.fr

L'admission à l'hôpital : décision médicale ou administrative ?



Jean-Marie CLÉMENT, Jean-Marie CLÉMENT

Professeur de droit hospitalier et médical (LEH)

L'ADMISSION À L'HÔPITAL : DÉCISION MÉDICALE OU ADMINISTRATIVE ?

Dans toute institution, qu'elle soit de droit privé ou de droit public, l'admission d'une personne étrangère au service relève de la responsabilité juridique de la personne physique, qui représente cette institution ou entreprise, appelée personne morale. A l'hôpital établissement public, c'est-à-dire de droit public, c'est le directeur qui est le représentant légal de par la loi du 31 décembre 1970. Avant cette loi, cette responsabilité était accordée au Maire-Président de la Commission administrative de l'établissement.

1. L'admission d'un malade n'appartient donc pas au médecin ?

Il faut considérer le plan juridique représenté par le Directeur - chef d'établissement - et le plan médical représenté par le médecin, ce dernier conservant toute son autonomie pour disposer de sa liberté de prescription : en conséquence, le malade est d'abord examiné par un médecin, ou sous la responsabilité d'un médecin par un interne qui, dispose de l'hospitaliser ou pas. Ce n'est qu'une formalité ensuite pour que cette admission soit signée par le Directeur et dès ce moment cet acte juridique permet de comptabiliser le coût des différents examens, ainsi que celui du séjour hospitalier et médical. En psychiatrie, cette admission revêt un processus spécifique surtout lorsqu'il s'agit d'une hospitalisation sous contrainte (admission à la demande de l'autorité préfectorale dite admission d'office et admission à la demande d'un tiers).

2. Le médecin est-il alors dessaisi de sa responsabilité ?

S'il n'est pas responsable juridiquement de l'admission, le médecin est responsable médicalement de ladite admission. Ainsi, en secteur privé un médecin qui refuserait d'hospitaliser un malade en urgence, serait poursuivi, pour non-assistance à personne en danger. A l'hôpital, les médecins sont salariés et leur erreur sera prise en charge

par leur établissement employeur, sauf si ce dernier démontre que le médecin a commis cette faute médicale de plein gré, en toute conscience signant ainsi le délit d'imprudence et de non-assistance à personne en danger qui peut être alors poursuivi au pénal et au civil : au pénal pour enfreindre les lois de la bienséance, et au civil pour dédommager le quidam dont la non-hospitalisation a entraîné une perte de chance.

A contrario pour être complet, si un médecin peut hospitaliser un patient, à priori, en laissant au Directeur la décision juridique d'hospitalisation, ce dernier ne peut faire hospitaliser un patient sans l'accord d'un médecin de l'établissement qu'il dirige.

3. C'est dire que la primauté du médecin est importante ?

Il n'y aurait pas d'hôpital sans médecin et c'est donc logiquement que le médecin dans sa décision médicale est indépendant.

L'article L.6143.7 du Code de la Santé publique issu de la loi du 21 Juillet 2009 dite loi HPST (hôpital, patient, santé, territoire) dispose en son 4ème alinéa :

« le directeur exerce son autorité sur l'ensemble du personnel dans le respect des règles déontologiques ou professionnelles qui s'imposent aux professions 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 ».

4. Cette primauté du médecin n'est-elle pas contrariée par la T2A ?

Le Directeur est le garant de l'équilibre financier de son établissement au même titre que le chef de pôle qui a signé un contrat d'objectifs et de moyens avec le chef d'établissement. En conséquence pour bénéficier des meilleurs tarifs de GHS, (groupe homogène de séjour), les médecins sont tenus à respecter les fameuses « bornes basses » et « bornes hautes » qui déterminent les séjours minimum et maximum, en-deçà ou au-delà

desquels, la sécurité sociale rembourse les tarifs avec une minoration substantielle. En cela on peut en effet craindre pour la liberté de prescription. Tout est affaire de discussion et de compréhension, quoique les deux aient des limites qu'il appartiendra aux acteurs de ne pas franchir.

5. Peu à peu le primat économique ne va-t-il pas vassaliser le médecin ?

En 1928, en réaction contre la suppression du tiers payant généralisé par les assurances sociales qui venaient d'être créées, les médecins ont créé la confédération des syndicats médicaux français, premier grand syndicat des médecins qui avait obtenu le rétablissement du tiers payant afin de responsabiliser les patients par une Loi modificative des assurances sociales en 1930.

A cette époque, les médecins avaient établi les règles de la liberté médicale avec le colloque singulier, la liberté d'installation, la liberté de prescription et l'entente directe avec les patients sur les honoraires. Ces règles, hormis l'entente directe qui est plus qu'évanescente, exception faite des médecins exerçant en secteur 3, ont perduré. Mais entre-temps le salariat médical est devenu presque majoritaire. Ne serait-il pas opportun que les médecins réfléchissent à leur indépendance en renforçant leur déontologie ? Sinon, la bureaucratie ne cessera de les phagocytter au point de les rendre vassaux et d'entacher ainsi en conséquence la décision médicale d'une inféodation aux objectifs fixés par le pouvoir administratif et politique, tout cela au détriment des patients.

Procédure disciplinaire des PH

Extrait du Bulletin Juridique du Praticien Hospitalier
n°154 janvier 2013 - LEH www.leh.fr

PROCÉDURE DISCIPLINAIRE DES PH

Bien que les décisions de justice soient nettement moins nombreuses que pour les personnels non médicaux, les praticiens hospitaliers temps plein et temps partiel peuvent être sanctionnés, voire, lorsque leur comportement l'exige, suspendus de leurs fonctions à titre provisoire. Le directeur général du Centre national de gestion est l'autorité compétente en matière disciplinaire, mais le directeur de l'établissement peut néanmoins prendre des mesures provisoires en cas de nécessité.

Le personnel des établissements publics de santé comprend, outre les agents relevant de la loi n° 86-33, du 9 janvier 1986, qui sont les agents non médicaux, les personnels enseignants et hospitaliers mentionnés à l'article L. 952-21 du Code de l'éducation :

1° Des médecins, des odontologistes et des pharmaciens dont le statut, qui peut prévoir des dispositions spécifiques selon que ces praticiens consacrent tout ou partie de leur activité à ces établissements, est établi par voie réglementaire ;

2° Des médecins, des odontologistes et des pharmaciens recrutés par contrat dans des conditions déterminées par voie réglementaire. Les conditions dans lesquelles, à titre exceptionnel, ces personnels peuvent être recrutés par contrat de courte durée sans qu'il en résulte un manquement à la continuité des soins sont précisées par voie réglementaire ;

3° Des médecins, des odontologistes et des pharmaciens recrutés par contrat sur des emplois présentant une difficulté particulière à être pourvus ;

4° Des praticiens contractuels associés, exerçant sous la responsabilité directe d'un médecin, d'un odontologiste ou d'un pharmacien et qui participent à l'activité de médecine, d'odontologie ou de pharmacie.

Les modalités de recrutement des personnels médicaux dits « statutaires » car recrutés par concours, et constitués par les praticiens hospitaliers temps plein et temps partiel, ont été modifiées par la loi du 21 juillet 2009.

C'est désormais le Centre national de gestion (CNG) et non plus le ministère de la Santé, qui gère les carrières des PH et la procédure dis-

ciplinaire (II). Le directeur de l'établissement d'affectation ne dispose pas plus aujourd'hui qu'auparavant d'un pouvoir de sanction sur ces personnels, n'étant pas leur autorité de nomination. Cependant, il est des hypothèses où le comportement du praticien en cause est susceptible de porter atteinte au bon fonctionnement du service ; le directeur doit, par conséquent, pouvoir intervenir. C'est la suspension en urgence. Cependant, quand bien même la suspension et la sanction finalement retenue auraient le même fondement, elles reposent sur deux approches distinctes, comme l'a rappelé le Conseil d'État le 30 décembre 2011 (n°342576, disponible en ligne sur : www.smh.leh.fr) (I).

A l'instar des personnels non médicaux, les faits susceptibles d'être disciplinairement sanctionnés ne sont pas précisés par le Code de la santé publique, et les exemples jurisprudentiels sont finalement peu nombreux.

L'on peut dénombrer néanmoins certains comportements parce qu'ils sont visés par le Code de la santé publique. En effet, certaines dispositions applicables aux personnels non médicaux sont applicables aux personnels médicaux statutaires de l'article L. 6152-1 :

« 1° L'article 25 de la loi n°83-634, du 13 juillet 1983, portant droits et obligations des fonctionnaires. Cette disposition interdit l'activité privée lucrative puis encadre les exceptions ;

[!]

« 3° L'article 87 de la loi n°93-122, du 29 janvier 1993, relative à la prévention de la corruption et à la transparence de la vie économique et des procédures publiques ;

« 4° Les articles L. 413-1 à L. 413-16 du Code de la recherche.

« *Les dispositions d'application de l'article 25 de la loi du 13 juillet 1983 aux PH temps plein et temps partiel prévoient les conditions dans lesquelles ces personnels peuvent consacrer une partie de leur temps de service à la réalisation d'expertises ordonnées par un magistrat en application du Code de procédure pénale.* »

I- La suspension du praticien

Elle est le fait du directeur général du CNG (B), mais le directeur de l'établissement est autorisé, en cas de danger, à prononcer une suspension conservatoire (A).

A- La suspension du praticien par le directeur de l'établissement

La suspension est ici une mesure dite conservatoire, qui ne présente pas de caractère disciplinaire et qui assure à l'agent suspendu le maintien de son traitement.

Elle se distingue de la suspension sanction (voir infra).

Elle n'a pas à être motivée par application du premier alinéa de l'article 1er de la loi du 11 juillet 1979, pas plus qu'elle n'ouvre droit à la consultation du dossier (CAA de Marseille, 20 avril 2010, n°07MA04796/07MA04901 2, inédit).

Elle est, à priori, limitée dans le temps et se distingue de la suspension, qui est de six mois, prononcée par le directeur général du CNG ; contrairement aux personnels non médicaux dont la suspension à titre conservatoire ne peut excéder quatre mois en application de l'article 30 de la loi du 13 juillet 1983, il n'y a pas de délai ici (CAA de Nantes, 30 juin 2010, n°09NT02723, inédit), ce que l'on peut comprendre puisque le directeur de l'établissement n'est pas l'autorité compétente et intervient hors cadre légal ou réglementaire. La suspension ne peut durer ad vitam quand bien même aucune disposition ne fixe de limite temporelle ; ainsi, une suspension de quinze mois est-elle beaucoup trop longue et ne présente plus le caractère exceptionnel qui l'avait justifiée initialement (CAA de Bordeaux, 11 janvier 2011, n°10BX01034, disponible en ligne sur : www.smh.leh.fr). Il convient d'être mesuré dans la durée de la suspension.

Le directeur d'un centre hospitalier, qui exerce, aux termes de l'article L. 6143-7 du Code de la santé publique, son autorité sur l'ensemble du personnel de son établissement, peut légalement, lorsque la situation exige qu'une mesure conservatoire soit prise en urgence pour assurer la sécurité des malades et la continuité du service, décider, sous le contrôle du juge et à condition d'en référer immédiatement aux autorités compétentes pour prononcer la suspension du praticien concerné, de suspendre ses activités cliniques et thérapeutiques au sein du centre hospitalier, sans qu'y fassent obstacle les dispositions de l'article R. 6152-77 du Code de la santé publique, qui ne prévoient la possibilité de suspendre les intéressés que par une décision du directeur général du CNG que dans le seul cas où ils font l'objet d'une procédure disciplinaire. Par exemple, « *la mesure de suspension attaquée est fondée sur*

deux courriers, émanant, l'un, du chef du pôle d'activité auquel est affecté M. A. en qualité de chirurgien, et l'autre, du chef du pôle d'activité des urgences, dont il résulte que M. A. souffre de pertes d'équilibre qui peuvent être préjudiciables à la sécurité des patients ; que ces motifs sont de nature à justifier la suspension à titre provisoire et conservatoire des activités cliniques et thérapeutiques de M. A. dans l'intérêt du service » (Conseil d'État, 8 novembre 2010, n°337124, inédit).

Ou encore, des faits de maltraitance sur des personnes âgées avaient conduit à la mise en examen et au placement en détention provisoire d'une infirmière et d'une aide-soignante du centre de cure médicale. Le chef de ce service, Mlle A., à qui il était reproché d'avoir, le même jour, modifié ou altéré les dossiers de patients, a été également placée en garde à vue. Par conséquent, son maintien à ce poste, dans ces circonstances, aurait été susceptible de compromettre gravement la sécurité des soins apportés aux malades et la continuité du service. Elle est donc suspendue de ses fonctions par le directeur du centre hospitalier, ce qu'elle conteste avec succès devant la CAA de Douai le 30 avril 2008, mais le Conseil d'État apporte d'autres éléments.

En jugeant que la transmission d'une copie de la décision de suspension litigieuse au directeur de l'agence régionale de l'hospitalisation et au directeur départemental de l'Action sanitaire et sociale n'était pas de nature à suppléer l'exigence d'information du ministre (autorité compétente à l'époque des faits), la cour administrative d'appel de Douai a commis une erreur de droit (Conseil d'État, 30 mars 2011, n°318184, disponible en ligne sur : www.smh.leh.fr).

Également, de graves problèmes relationnels avec l'ensemble de l'équipe soignante associés à un conflit ouvert avec le chef de service, et des conflits récurrents à l'origine de dysfonctionnements au niveau des visites des malades hospitalisés, de l'organisation des plannings opératoires, des rendez-vous de consultations et des tableaux de service justifient une suspension. Dans cette affaire jugée par la CAA de Bordeaux, le 16 décembre 2011 (n°10BX02030), l'on relèvera avec intérêt que le conseil de discipline estimait qu'il n'y avait pas lieu à sanction disciplinaire sur le fondement des seuls faits à l'origine de la poursuite, mais le CHSCT estimait que le retour du docteur était constitutif d'un danger grave et imminent pour le personnel et les patients.

Et la cour de conclure : « Par suite, la décision du directeur général du centre hospitalier, du 4 février 2000, informant M. qu'une nouvelle affectation allait intervenir et que, dans l'attente de cette décision, l'exercice de ses fonctions au sein du centre hospitalier universitaire de Fort-de-France lui était interdit, n'est pas entachée d'une illégalité fautive susceptible d'engager la responsabilité du centre hospitalier. »

La suspension n'étant pas disciplinaire, le praticien doit être rémunéré durant toute sa durée. En effet, seule la suspension prononcée par le directeur du CNG à la suite d'une décision de justice interdisant au praticien d'exercer peut donner lieu à une retenue sur les émoluments (indépendamment de la suspension sanction).

La suspension peut être contestée devant le juge des référés par la procédure du référé suspension (« Le référé en droit administratif », FDH n° 238, p. 3805, disponible dans sa version numérique sur : www.hopitalex.com), ce qu'a confirmé le Conseil d'État dans deux arrêts du 30 juillet 2003 (nos 254724 et 254723, FJH n° 23, 2004, p. 101, disponible dans sa version numérique sur : www.hopitalex.com).

B- La suspension prononcée par le directeur général du CNG

C'est ici l'article R. 6152-77 qui est applicable et qui prévoit que :

« Dans l'intérêt du service, le praticien qui fait l'objet d'une procédure disciplinaire peut être immédiatement suspendu par le directeur général du Centre national de gestion des praticiens hospitaliers et des personnels de direction de la fonction publique hospitalière pour une durée maximale de six mois. Toutefois, lorsque l'intéressé fait l'objet de poursuites pénales, la suspension peut être prolongée pendant toute la durée de la procédure.

« Le praticien suspendu conserve les émoluments mentionnés au 1° de l'article R.6152-23. Toutefois, lorsqu'une décision de justice lui interdit d'exercer, ses émoluments subissent une retenue, qui ne peut excéder la moitié de leur montant.

« Lorsqu'à l'issue de la procédure disciplinaire aucune sanction n'a été prononcée, le praticien perçoit à nouveau l'intégralité de sa rémunération.

« Lorsque le praticien, à l'issue de la procédure disciplinaire n'a été frappé d'aucune sanction ou n'a fait l'objet que d'un avertissement ou d'un blâme, il a droit au remboursement des retenues opérées sur son traitement.

« Lorsque l'intéressé fait l'objet de poursuites pénales, sa situation financière n'est définitivement réglée qu'après que la décision rendue par la juridiction saisie est devenue définitive. »

L'on relève que cette terminologie est similaire à celle de l'article 30 de la loi du 9 janvier 1986 pour les personnels non médicaux. L'intérêt du service sera principalement déterminé par le bon fonctionnement dudit service et la nécessité d'assurer la sécurité des patients. Ainsi, des refus de pratiquer des examens médicaux nécessaires, des refus de transmettre en temps utile des comptes rendus d'examen et de graves difficultés relationnelles entre le requérant et ses collègues justifient la suspension pour six mois (Conseil d'État, juge des référés, 26 novembre 2010, n°344393, inédit).

II- Les sanctions disciplinaires applicables aux PH statutaires

Tout comportement du praticien jugé défaillant peut justifier une sanction disciplinaire. Il est cependant une hypothèse où l'on ne pourra que prendre acte de la perte de la qualité de praticien hospitalier.

En effet, tout médecin doit remplir des conditions déterminées à l'article R. 6152-302, mais s'il cesse de remplir celles énumérées au 1° dudit article, il perd automatiquement sa qualité de praticien :

« Tout candidat à ce concours doit remplir les conditions suivantes :

« 1° Soit remplir les conditions requises pour l'exercice de la profession de médecin, de chirurgien-dentiste ou de pharmacien en application des articles L. 4111-1 et L. 4221-1 et présenter :

« a) Soit le diplôme ou certificat de spécialisation de troisième cycle qualifiant permettant l'exercice de la spécialité postulée ;

« b) Soit l'équivalence du certificat de spécialisation de troisième cycle qualifiant correspondant à la spécialité postulée délivrée par arrêté du ministre chargé de l'Enseignement supérieur ;

« c) Soit la qualification ordinale correspondant à la spécialité postulée ;

« d) Soit un diplôme, certificat ou autre titre de spécialiste délivré par un des États membres de la Communauté européenne ou partie à l'accord sur l'Espace économique européen. »

En application de l'article R. 6152-98 du Code de la santé publique, le praticien hospitalier qui cesse de remplir les conditions fixées au 1° de l'article R. 6152-302 ou qui fait l'objet

d'une condamnation comportant la perte des droits civiques ou d'une radiation du tableau de l'Ordre est licencié sans indemnité.

A- Les sanctions applicables

Les sanctions disciplinaires sont précisément déterminées par le Code de la santé publique, qu'il s'agisse du PH temps plein ou du PH temps partiel. Par conséquent, seules ces sanctions doivent être prononcées, sous peine de constituer une sanction disciplinaire déguisée et d'être annulées, comme l'illustre une décision de la CAA de Paris du 22 février 2011 (n°09PA00545, inédit). Dans cet arrêt, un praticien avait tenu, devant un patient, des propos agressifs et désobligeants à l'égard d'une infirmière et d'autres médecins du service. Il est alors exclu de l'activité de consultation, d'hospitalisation et de bloc opératoire. La cour y voit une sanction disciplinaire déguisée, prise en l'absence de toute procédure permettant à l'intéressé de faire valoir sa défense. Mais, s'agissant des demandes indemnitaires présentées par l'intéressé, la cour les rejette au motif qu'« *un simple vice de procédure ne constitue pas en principe une faute de nature à engager la responsabilité de la personne publique et n'est pas de nature à ouvrir droit à réparation lorsque la décision litigieuse est justifiée au fond* », ce qui était le cas en l'espèce.

Les sanctions disciplinaires applicables aux PH temps plein ou temps partiel sont identiques (art. R. 6152-74 et R. 6152-249 du Code de la santé publique) :

- 1° L'avertissement ;
- 2° Le blâme ;
- 3° La réduction d'ancienneté de services entraînant une réduction des émoluments ;
- 4° La suspension pour une durée ne pouvant excéder six mois avec suppression totale ou partielle des émoluments ;
- 5° La mutation d'office ;
- 6° La révocation.

Un comportement habituel agressif, dévalorisant et déplacé à l'égard du personnel féminin porte atteinte à la sérénité et à la qualité du travail en équipe et génère une perturbation grave du bon fonctionnement du service public hospitalier. La révocation du praticien concerné est justifiée, peu importe que les faits aient donné lieu à un classement sans suite par le procureur de la République (Conseil d'État, 30 décembre 2011, n°342576, disponible en ligne sur : www.smh.leh.fr). Le principe d'indépendance des procédures pénale et disciplinaire s'applique.

Le praticien qui a fait l'objet d'une sanction disciplinaire et qui n'a pas été exclu des cadres peut, après cinq années, s'il s'agit d'un avertissement ou d'un blâme, et dix années, s'il s'agit de toute autre peine, demander au directeur général du Centre national de gestion qu'aucune trace de la sanction ne subsiste à son dossier.

Le directeur général du Centre national de gestion statue après avis du conseil de discipline lorsque celui-ci a été consulté préalablement à la sanction. S'il y a lieu, le dossier du praticien est reconstitué sous le contrôle du conseil de discipline.

B- La procédure de sanction

Il faut distinguer selon la nature de la sanction et non selon la qualité du praticien hospitalier (temps plein ou temps partiel). En effet, la procédure est identique et repose sur le directeur général du CNG.

1- Les sanctions prononcées par le directeur général du Centre national de gestion

L'avertissement et le blâme sont prononcés par le directeur général du Centre national de gestion, après avis du directeur général de l'agence régionale de santé, du directeur de l'établissement, de la commission médicale d'établissement siégeant en formation restreinte aux praticiens titulaires, et après communication de son dossier à l'intéressé. Ces décisions sont motivées, ce qui signifie qu'elles sont motivées en droit et en fait.

L'avis de la commission médicale d'établissement est rendu dans un délai de deux mois à compter de la date de sa convocation. A défaut, l'avis motivé du président de la commission médicale d'établissement est alors seul requis.

2- Les sanctions prononcées par le directeur général du CNG après avis du conseil de discipline (art. R. 6152-310 à R. 6152-323)

• La composition du conseil de discipline

Le conseil de discipline comprend :

- 1° Un président et un président suppléant, conseillers d'État, nommés par le ministre chargé de la Santé sur proposition du vice-président du Conseil d'État ;
- 2° Le directeur général de la Santé ou un médecin le représentant ;
- 3° Le directeur général de l'Offre de soins ou son représentant ;
- 4° Un membre titulaire et un membre suppléant, nommés par le ministre chargé de la Santé parmi les membres de l'Inspection

générale des affaires sociales, en activité ou honoraires, docteurs en médecine ou en pharmacie, sur proposition du chef de l'Inspection générale des affaires sociales ;

5° Un membre titulaire et un membre suppléant, nommés par le ministre chargé de la Santé parmi les inspecteurs ayant la qualité de médecin ou de pharmacien exerçant au sein des agences régionales de santé ;

6° Un membre titulaire et un membre suppléant directeur d'un établissement public de santé, désignés par le ministre chargé de la Santé sur une liste de six noms proposés par la Fédération hospitalière de France ;

7° Un membre titulaire et un membre suppléant, nommés par le ministre chargé de la Santé parmi les personnels enseignants et hospitaliers titulaires mentionnés au 1° de l'article 1er du décret n° 84-135, du 24 février 1984, portant statut des personnels enseignants et hospitaliers des centres hospitaliers et universitaires, pour chacune des sections énumérées au 8° ;

8° Six représentants titulaires et suppléants, élus par le collège des praticiens à temps plein et des praticiens à temps partiel pour chacune des sections suivantes :

- a) Médecine et spécialités médicales ;
- b) Psychiatrie ;
- c) Chirurgie, spécialités chirurgicales et odontologie ;
- d) Radiologie ;
- e) Biologie ;
- f) Anesthésie-réanimation ;
- g) Pharmacie.

Pour chacune de ces sections, il est constitué un collège unique des praticiens hospitaliers à temps plein et des praticiens des hôpitaux à temps partiel.

Les membres du conseil de discipline sont nommés par arrêté du ministre chargé de la Santé publié sur le site Internet du Centre national de gestion. L'arrêté fixe la date d'effet du mandat des membres élus de la commission.

Ne peuvent siéger au conseil de discipline pour une affaire déterminée :

- 1° Le conjoint du praticien intéressé ou la personne ayant avec ce dernier un lien de parenté ou d'alliance jusqu'au quatrième degré inclus ;
- 2° L'auteur de la plainte ayant provoqué la saisine du conseil de discipline ;
- 3° L'auteur de l'enquête dont les conclusions ont motivé la saisine du conseil de discipline ;
- 4° Le praticien qui fait l'objet de la procédure ;

5° Les inspecteurs de l'agence régionale de santé ayant la qualité de médecin ou de pharmacien de la région où exerce le praticien concerné ;

6° Toute personne exerçant ses fonctions ou investie d'un mandat dans l'établissement où exerce le praticien qui fait l'objet de la procédure.

La représentation des praticiens est assurée par les représentants élus de la discipline ou du groupe de discipline dont relève le praticien à l'égard duquel la procédure a été mise en oeuvre.

La durée du mandat des membres du conseil de discipline est fixée pour cinq ans.

Elle peut être prorogée dans la limite de la même durée.

Les élections ont lieu au scrutin de liste proportionnel avec répartition des restes selon les règles de la plus forte moyenne.

Sont électeurs, par section, au titre de chaque conseil de discipline, pour le collège des praticiens hospitaliers à temps plein et des praticiens des hôpitaux à temps partiel, les praticiens nommés à titre permanent. Les électeurs doivent être en position d'activité ou de détachement.

Sont éligibles au titre du conseil de discipline les praticiens remplissant les conditions pour être inscrits sur la liste électorale de cette commission.

Tous les électeurs sont éligibles sous réserve qu'aucune sanction disciplinaire énoncée aux 4° et 5° des articles R. 6152-74 et R. 6152-249 ne figure à leur dossier et qu'ils ne soient ni en congé de longue durée ni en congé parental.

Les modalités d'organisation des élections sont déterminées par arrêté du ministre chargé de la Santé.

Les hypothèses de cessation de mandat sont précisées par l'article R. 6152-323 :

« Cesse de plein droit d'appartenir au conseil de discipline au sein duquel il a été élu, le membre qui, en cours de mandat :

« 1° Est placé en position de disponibilité ou en congé de longue durée ;

« 2° Fait l'objet d'une sanction disciplinaire inscrite à son dossier, énoncée aux 4°, 5° et 6° des articles R. 6152-74 et R. 6152-249 ;

« 3° N'exerce plus les fonctions de praticien au titre desquelles il a été élu ;

« 4° Est admis à bénéficier d'un congé parental.

« Lorsque, avant l'expiration de son mandat, l'un des représentants titulaires se trouve

dans l'impossibilité d'accomplir son mandat pour l'un des motifs énumérés ci-dessus, son suppléant est nommé titulaire à sa place jusqu'au renouvellement du conseil de discipline.

« Le suppléant nommé titulaire est alors remplacé par le candidat non élu de la même liste qui avait obtenu le plus grand nombre de voix après lui.

« Lorsqu'une liste se trouve dans l'impossibilité de pourvoir dans les conditions prévues ci-dessus aux sièges de membre titulaire auxquels elle a droit plus de six mois avant l'échéance du renouvellement, il est procédé, pour la discipline et le collège considérés, à une élection de l'ensemble des représentants, titulaires et suppléants, pour le temps du mandat restant à accomplir. »

• La procédure

Les autres sanctions sont prononcées par décision motivée du directeur général du Centre national de gestion après avis du conseil de discipline.

Le conseil de discipline est saisi par le directeur général du Centre national de gestion.

L'on observera que le texte ne prévoit pas de délai pour saisir le conseil de discipline.

Le praticien intéressé doit être avisé au moins deux mois à l'avance, par lettre recommandée avec demande d'avis de réception, de la date de sa comparution devant le conseil de discipline et avoir communication intégrale de son dossier.

Il peut présenter devant le conseil de discipline des observations écrites ou orales, faire entendre des témoins et se faire assister d'un défenseur de son choix.

Le droit de citer des témoins appartient également à l'administration.

Le conseil entend toutes les personnes qu'il estime devoir convoquer. Il prend connaissance des observations du directeur général de l'agence régionale de santé, du directeur de l'établissement et de la commission médicale de l'établissement où exerce le praticien siégeant en formation restreinte aux praticiens titulaires et hors la présence du praticien.

Le conseil de discipline peut ordonner toute enquête complémentaire susceptible de l'éclairer.

Le conseil de discipline doit se prononcer dans le délai de quatre mois à compter du jour où il a été saisi, ce délai étant porté à six mois lorsqu'une enquête complémentaire est effectuée.

En cas de poursuites devant une juridiction pénale, le conseil de discipline peut surseoir à émettre son avis jusqu'à la décision de cette juridiction.

La citation de témoins est effectuée par les parties qui doivent en informer le président du conseil de discipline en lui communiquant les noms et qualités des personnes citées.

BJPH - janvier 2013 N° 154

TIME IS AGRASTAT*

Quand l'inhibition plaquettaire s'impose.

*C'est le moment pour Agrastat



- Une inhibition importante
92% à 95% d'inhibition de l'agrégation plaquettaire ⁽¹⁾ (bolus 25 µg/kg)
- Une inhibition rapide
15 à 60 minutes après le début du traitement ⁽¹⁾ (bolus 25 µg/kg)
- Une demi-vie courte de 2 heures ^{(1)**}

AGRASTAT® 50 µg/ml, solution pour perfusion (poche de 250 ml) - AGRASTAT® 250 µg/ml, solution à diluer pour perfusion (flacon de 50 ml). COMPOSITION* : AGRASTAT® 50 µg/ml (poche) : Chlorhydrate de tirofiban monohydraté : 56 µg (quantité correspondant à tirofiban : 50 µg), pour 1 mL AGRASTAT® 250 µg/ml (flacon) : Chlorhydrate de tirofiban monohydraté : 281 µg (quantité correspondant à tirofiban : 250 µg), pour 1 mL. Ce médicament contient 917 mg de sodium par poche de 250 ml et 180 mg de sodium par flacon de 50 ml. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : AGRASTAT est indiqué pour la prévention d'un infarctus du myocarde précoce chez l'adulte souffrant d'un syndrome coronaire aigu sans ou avec élévation du segment ST (SCA NST), dont le dernier épisode de douleur thoracique est survenu depuis moins de 12 heures et s'accompagne de modifications électrocardiographiques et/ou d'une élévation des enzymes cardiaques. Les patients les plus susceptibles de bénéficier du traitement par AGRASTAT sont ceux présentant un risque élevé de développer un infarctus du myocarde dans les 3-4 jours après le début des symptômes de l'épisode angineux aigu, par exemple ceux susceptibles de bénéficier d'une intervention coronaire percutanée précoce (PPC). AGRASTAT est également indiqué pour la réduction du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs chez les patients en phase aiguë d'infarctus du myocarde (IM ST+) devant bénéficier d'une ICP. L'utilisation d'AGRASTAT est préconisée en association avec l'aspirine (ASA) et l'héparine non fractionnée (HNF). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : Chez les patients bénéficiant d'une stratégie de prise en charge invasive précoce pour SCA NST et chez lesquels il n'est pas prévu de réaliser une coronarographie entre 4 et 48h après le diagnostic, AGRASTAT est administré par voie IV à une vitesse de perfusion initiale de 0,4 µg/kg/min pendant 30 min. À la fin de la perfusion initiale, l'administration d'AGRASTAT doit être poursuivie à une vitesse de perfusion de 0,1 µg/kg/min. Chez les patients SCA NST pour lesquels une ICP est planifiée dans les 4h suivant le diagnostic ou chez les patients en phase aiguë d'IM ST+ devant bénéficier d'une ICP primaire, AGRASTAT devra être administré sous la forme d'un bolus initial de 25 µg/kg injecté sur une période de 3 min, suivi d'une perfusion continue à une vitesse de 0,15 µg/kg/min pendant 12 à 24h et jusqu'à 48h. AGRASTAT doit être administré avec de l'HNF et un traitement antiagrégant plaquettaire oral, dont l'aspirine (ASA) en l'absence de contre-indication. En cas d'insuffisance rénale sévère (Cl créat. < 30 ml/min), la posologie d'AGRASTAT doit être réduite de 50%. **CONTRE-INDICATIONS** : • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la préparation, ou antécédent de thrombopénie lors d'administration antérieure d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa. • Antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) datant de moins de 30 jours ou tout antécédent d'AVC hémorragique. • Antécédents connus de pathologie intracranienne (par ex. tumeur, malformation artério-veineuse, anévrisme). • Saignement en cours ou récent (dans les 30 jours précédant le traitement), cliniquement significatif (par exemple saignement digestif). • HTA maligne. • Traumatisme important ou intervention chirurgicale majeure dans les 6 dernières semaines. • Thrombopénie (numération plaquettaire < 100.000/mm³), troubles de la fonction plaquettaire. • Troubles de la coagulation (par exemple temps de Quick > 1,3 fois la norme ou INR > 1,5). • Insuffisance hépatique sévère. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI*** : AGRASTAT n'est pas recommandé : • Seul sans HNF. • En association à l'héparine (non étudiée et comportant un risque accru de saignements). • En association aux autres HPM (non étudiés). • Dans les situations à risque de saignement : - Réanimation cardio-respiratoire post-traumatique ou

prolongée, blesse d'organe ou lithotripsie dans les deux dernières semaines. • Traumatisme sévère ou chirurgie majeure datant de plus de 6 semaines mais de moins de 3 mois. • Ulcère gastro-duodénal évolutif dans les 3 derniers mois - IRA non contrôlée - Péricardite aiguë - Vasculite évélique ou artériolite connue de vasculite - Suspicion de dissection aortique - Rétinopathie hémorragique - Saignement oculaire dans les selles ou l'urinaire. • En association à un médicament réduisant le risque hémorragique notamment un traitement thrombolytique, qui imposera l'arrêt immédiat d'AGRASTAT s'il doit être entrepris. **Population pédiatrique** : Non recommandé chez l'enfant. **Autres remarques et mesures de précaution** : Données insuffisantes concernant la ré-administration d'AGRASTAT. Surveillance étroite des patients pour dépister un éventuel saignement. Éviter l'arrêt d'AGRASTAT en cas d'hémorragie. Arrêt immédiat en cas de saignement majeur ou incontrôlable. Prudence particulière chez les patients suivants : • Saignement récent (< 1 an) cliniquement significatif. • Rupture d'un vaisseau ne pouvant pas être comprimé dans les 24h précédentes. • Acte invasif au niveau rachidien (y compris ponction lombaire, rachinothèse et anesthésie péridurale). • Insuffisance cardiaque aiguë ou chronique sévère. • choc cardiogénique. • Insuffisance hépatique légère à modérée. • Numération plaquettaire < 150.000/mm³, antécédents connus de coagulopathie ou de troubles de la fonction plaquettaire ou de thrombopénie. • Taux d'hémoglobine < 11 g/dl ou hémocrit < 34%. Attention particulière en cas d'administration concomitante de ticlopidine, de clopidogrel, d'aspirine, de dipyridamol, de sulfapyrazone et de prasugrel. **Patients âgés, femmes et patients de faible poids corporel** : AGRASTAT sera utilisé avec précaution chez les patients âgés, les femmes et les patients de faible poids corporel (pour de saignement plus élevé). L'effet de l'héparine sera étroitement surveillé. **Insuffisance rénale** : La survenue d'un saignement doit être recherchée avec soin chez les patients traités par AGRASTAT ayant une diminution de la fonction rénale (Cl créat. < 60 ml/min). Les effets de l'héparine doivent également être étroitement contrôlés. En cas d'IR sévère, la posologie d'AGRASTAT doit être réduite. **Voie d'abord fémorale** : Augmentation significative de la fréquence des saignements en particulier au point d'insertion du cathéter dans l'artère fémorale. S'assurer que seule la paroi antérieure de l'artère fémorale est ponctionnée. Le cathéter peut être retiré lorsque la coagulation est revenue normale, par exemple lorsque l'ACT est inférieur à 180s (habituellement 2 à 8h après l'arrêt de l'héparine). Après le retrait du cathéter, l'hémostasie doit être étroitement surveillée. **Mesures thérapeutiques générales** : Éviter les ponctions vasculaires et intravasculaires pendant le traitement, les voies d'abord intraveineuses en dehors des sites compressibles, les sondes urinaires et d'intubation naso-trachéale et de sondes naso-gastriques. Les sites de ponction vasculaire doivent être vérifiés et étroitement surveillés. **Surveillance biologique** : La numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et l'hémocrit doivent être mesurés avant le traitement par AGRASTAT, dans les 2 à 8h après le début du traitement, et ensuite au moins une fois par jour au cours du traitement (ou plus souvent en cas d'anomalie significative). Chez des patients ayant reçu précédemment des antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa, la numération plaquettaire sera immédiatement contrôlée par exemple, dans la première heure d'administration après réexposition. Si la numération plaquettaire est < 90.000/mm³, des numérations supplémentaires doivent être effectuées afin d'éliminer une pseudo-thrombopénie. Si la thrombopénie est confirmée, AGRASTAT et l'héparine doivent être interrompus. Les patients doivent être surveillés à la recherche d'un éventuel saignement et traité

si nécessaire. De plus, le temps de Céphaline Activée (TCA) sera déterminé avant le traitement et les effets anticoagulants de l'héparine seront surveillés étroitement par des contrôles répétés du TCA et la dose sera ajustée en conséquence. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** : Cf. Mise en garde spéciale et précautions d'emploi. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT***, **EFFETS INDESIRABLES*** : **Effets indésirables** : céphalées, hématomes, œdèmes, ecchymoses, hémorragies post-opératoires (principalement liées au site de cathétérisation), saignements oculaires dans les selles ou les urines. **Effets indésirables** : hémorragies, hémorragie muqueuse, hémorragie gingivale, hémorragie, fièvre, hémorragie au point de ponction des vaisseaux, diminution de l'hémocrit, de l'hémoglobine, des plaquettes (< 90.000/mm³). **Effets indésirables** : hémorragie gastro-intestinale, hémorragie, plaquette < 50.000/mm³. **Fréquence indéterminée** : diminution brutale et/ou sévère du nombre des plaquettes (< 20.000/mm³), réactions allergiques sévères incluant des réactions anaphylactiques, saignements intracraniaux, hémorragies intracraniales épistaxiales, hémorragie pulmonaire (hémoptysse), saignement rétroptérien. **Surdosage***, **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES** : **Propriétés pharmacodynamiques*** : Agent anti-thrombotique, inhibiteur de l'agrégation plaquettaire. Code ATC : B01AC17. Antagoniste non peptidique du récepteur GPIIb/IIIa. **Propriétés pharmacocinétiques***. **Données de sécurité préclinique***, **DONNÉES PHARMACOLOGIQUES** : **Liste des excipients** : Chlorure de sodium, nitrate de sodium dihydraté, acide citrique anhydre, eau PPI, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH). **Incompatibilités** : AGRASTAT et le diazépam ne doivent pas être administrés dans la même ligne de perfusion IV. **Durée de conservation*** : 3 ans. Après ouverture, le produit doit être utilisé immédiatement. **Précautions particulières de conservation** : Ne pas congeler. Toute solution inutilisée doit être jetée. Conserver la poche dans le suremballage et le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur***, **Précautions particulières d'élimination et de manipulation*** : Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur. AGRASTAT® 50 µg/ml (poche) : le plastique peut présenter une certaine opacité due à l'absorption de l'humidité au cours du processus de stérilisation. Ce phénomène est normal et n'affecte pas la qualité ou la sécurité d'emploi de la solution. L'opacité s'estompe progressivement. Vérifier l'absence de fuite en pressant fermement la poche interne. En cas de fuite, jeter la solution, car la stérilité peut être compromise. À utiliser que si la solution est limpide et la poche scellée. AGRASTAT® 250 µg/ml (flacon) doit être dilué avant utilisation. **TITULAIRE DE L'AMM / EXPLOITANT*** : TITULAIRE : CORREVO (UN) LTD - 265 STRAW - LONDON WC2R 1BH. **EXPLOITANT** : CORREVO - 122, RUE DE PROVENCE - 75008 PARIS - Tél. : 01 77 68 89 17. **NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Poche de 250 ml : 34009 563 232 5 8 - Flacon de 50 ml : 34009 562 167 5 8. **DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION** : 30.07.1999/23.05.2013. **DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE** : 24.12.2013. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Liste I. Médicament réservé à l'usage hospitalier et à l'usage en situation d'urgence selon l'article R.5121-96 du code de la santé publique. Agréé aux collectivités. **▲** Pour une information complète, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM : www.ansm.com.

Compte rendu ESC 2014

Barcelone du 30 août au 3 septembre



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)



Les grandes études (ou « Hot Lines ») ont été l'un des pivots de l'ESC 2014.

HOT LINE 1

L'étude **PARADIGM-HF (Prospective Comparison of ARNI (Angiotensin Receptor – Nephilysin Inhibition) with ACE Inhibition to Determine Impact on Global Mortality and Morbidity in Heart Failure with Reduced Ejection Fraction Trial)** a été présentée par **Milton Packer**. C'est certainement l'un des événements majeurs de cette ESC 2014. On trouve « à bord » des signatures comme **John McMurray, Jean L. Rouleau, Karl Swedberg...** ce qui tend à montrer l'implication des « grosses pointures » dans cette nouvelle approche de l'ICS (IC systolique). Et aussi que le promoteur, **Novartis**, a pris des précautions pour que tout fonctionne au mieux.

Le constat d'aujourd'hui est que les classes utilisées dans l'insuffisance cardiaque systolique sont très performantes (selon le présentateur, car elles en ont radicalement changé le pronostic en une trentaine d'années) : les IEC réduisent la mortalité d'environ 18%, les ARA2 de 15%, les bêta-bloquants de 35%, les ARM (antagonistes des récepteurs aux minéralocorticoïdes) de 30%. Une enzyme, la neprilysine, dégrade plusieurs peptides vaso-actifs potentiellement bénéfiques

mais à courte durée de vie : les peptides natriurétiques, l'adrénomédulline, la bradykinine, la substance P, et le calcitonin gene related peptide (CGRP).

Ces peptides sont connus pour être bénéfiques au plan cardiovasculaire en réduisant l'activation neuro-hormonale, le tonus vasculaire, la fibrose et l'hypertrophie myocardique, la rétention sodée. De ce fait, le blocage de la neprilysine semble séduisant.

Cette approche avait déjà été explorée dans les années 1990 avec l'Omapatrilate qui combinait un effet IEC avec l'inhibition de la NEP (nom précédent de la neprilysine, signifiant neutral endopeptidase) dont le développement avait été arrêté face à un taux d'œdèmes angio-neurotiques jugé gênant.

Le travail de PARADIGM-HF a porté sur un nouvel inhibiteur mixte des récepteurs AT1 basé sur le Valsartan à petite dose, ARA2 bien connu, combiné ici avec un inhibiteur de la Neprilysine ou NEP. Cet inhibiteur mixte (ARA2 + iNEP, ce qui donne ARNI, pour Angiotensin Receptor and NEP Inhibitor) dénommé LCZ696 a été développé par Novartis, l'intention étant d'inhiber le système rénine-angiotensine (SRA) dont l'activation est délétère dans l'IC mais aussi de bloquer la dégradation de substances potentiellement bénéfiques, permettant ainsi d'amplifier le bénéfice clinique réel (mais jugé fort opportuné-

ment trop modeste) jusqu'ici observé avec les IEC et les ARA2 seuls.

Les inclusions ont concerné des patients en classe NYHA 2 à 4, avec une FEVG \leq 40% (puis 35% !), un BNP $>$ 150 (ou un tiers de moins en cas d'admission pour IC au cours des 12 mois précédents), sous traitement par IEC ou ARA2, capables de tolérer au moins 10 mg/j d'énalapril pendant 4 semaines, sous bêta-bloquant et anti-minéralocorticoïdes (ARM) comme recommandé, avec

une PAS \geq 95 mmHg, un DFG \geq 30 ml/mn \cdot 1,73 m² et une kaliémie \leq 5,4 mmol/l.

Une phase initiale (5 à 8 semaines) avant la randomisation a vérifié la tolérance des deux drogues aux doses prévues. Les patients ont reçu 200 mg x 2/j de LCZ696 ou 10 mg x 2/j d'énalapril durant l'étude. L'étude a été randomisée en double aveugle.

Le critère principal d'évaluation de l'essai a été la somme des décès cardio-vasculaires et des hospitalisations pour insuffisance cardiaque. Toutefois la taille de l'étude a été calculée sur la mortalité cardio-vasculaire seule, et le DSMB était autorisé à stopper l'essai en cas d'effet marqué sur la mortalité cardio-vasculaire.

Les critères secondaires ont été :

- *la mortalité toutes causes,
- *la qualité de vie (modifications de un score KCCQ à 8 mois),
- *le délai avant l'apparition d'une FA,
- *le délai avant un déclin (pré-défini) de la fonction rénale.

Ainsi, plus de 10500 patients ont été pressentis, 8399 randomisés en ITT ; la dose moyenne finale de LCZ696 a été de 375 mg/j et d'énalapril de 19.9 mg/j. Le suivi médian a été de 27 mois. L'âge moyen a été de 63.8 ans, 22% de femmes, 60% de CM ischémiques, FEVG moyenne 29.5%, 70% de classe II de la NYHA, 35% de diabétiques, 30% sous digitaliques, 93% sous bêta-bloquants, 56% sous ARM, 16.4% portaient un DAI et/ou une CRT. Les résultats (NEJM du 11 Septembre 2014), versus IEC, à 1260 jours sont dans le Tableau 1.

L'analyse en sous-groupes montre des résultats identiques dans tous les sous-groupes testés, que ce soit pour le CEP ou pour la mortalité CV analysée seule.

Résumé des auteurs : dans l'ICS, en comparaison avec des doses recommandées d'énalapril

	Enalapril	LCZ 696	RR	p	NNT
Nb patients	4212	4187			
CEP* (n)	1117	914	0.80	0.000002	21
Décès CV (n)	693	558	0.80	0.00004	32
Hospit pour IC %	15.6	12.8	0.79	0.00004	
Mortalité globale (n)	835	711	0.84	< 0.0001	
Score KCCQ 8 mois	-4.63	-2.99		0.001	
FA nouvelle %	3.2	3.2	0.97	0.84	
Déclin rénal %	2.6	2.3	0.86	0.28	
Arrêt pour hypo-TA	29	36		NS	
K > 6.0 (n)	236	181		0.007	
Créat > 25 mg/l (n)	188	139		0.007	
Toux (n)	601	474		<0.001	
Arrêt pour AE (n)	516	449		0.02	
Arrêt pour IR (n)	59	29		0.001	
Angio-œdème	9	16		NS	

Tableau 1

*LCZ696 a été plus efficace :

- pour la réduction du risque combiné de décès CV et d'admissions pour IC,
 - pour la réduction du risque de décès CV : de 20%,
 - pour la réduction du risque d'admission pour IC : de 21%,
 - pour la réduction du risque de décès de toutes causes : de 16%,
 - pour la réduction des symptômes et du handicap physique.
- *LCZ696 a été mieux toléré que l'énalapril :
- moins de toux, d'hyperkaliémies et d'aggravation de la fonction rénale,
 - moins de probabilité d'être stoppé pour événement indésirable,
 - plus d'hypotensions mais pas plus d'arrêts pour cette raison,
 - pas de risque significatif surajouté d'angio-œdème.

Le « discussant », Michel Komajda (Paris), authentique spécialiste de l'IC, a souligné les points forts de l'essai PARADIGM-HF :

- *cohorte très étoffée, d'environ 8400 patients,
- *critère d'inclusion de type biomarqueur (BNP)
- *les critères particulièrement pertinents, tant pour le CEP que pour les critères secondaires,
- *taux d'arrêts acceptable : environ 18% à 27 mois, peu de perdu de vue,
- *réduction très sensible du risque dans une population bien traitée (93% de bêta-bloquants),
- *homogénéité dans tous les groupes pré-spécifiés
- *bonne sécurité rénale et kaliémique,
- *plus d'hypotensions signalées sous le produit à l'étude que sous énalapril mais pas d'arrêts plus nombreux pour autant,
- *plus d'angio-œdème : 19 vs. 10.

Mais Michel Komajda, qui a de la mémoire, pose LA question : pourquoi PARADIGM-HF est-elle positive alors qu'un produit relativement équivalent, l'omapatrilate, a fait l'objet d'une étude

(OVERTURE : Packer M. et al. Circulation 2002 ; 106 : 920-6) qui s'est révélée neutre sur le critère principal ?

*la période de pré-randomisation ici a permis d'éliminer 12% de patients pressentis, pour cause d'intolérance,

*un traitement en deux fois par jour a permis probablement de limiter les risques d'angio-œdème et d'hypotension,

*ici, c'est un effet ARA2 + iNEP alors qu'avec l'omapatrilate, comme nous le signalions, c'est un effet IEC + iNEP : cela permet probablement une réduction de l'effet d'accumulation de la bradykinine, donc de limiter les risques d'angio-œdème, bien que la bradykinine soit jugée utile à l'insuffisant cardiaque (mais elle génère aussi la toux rattachée aux IEC).

Des questions subsistent cependant pour le Pr Komajda :

*PARADIGM-HF installe t-elle un nouveau standard thérapeutique pour le traitement de 1ère intention de l'ICS ?

*quelle sera le rapport coût efficacité ?

*quel est le rôle de la double inhibition des récepteurs de type 2 à l'angiotensine 2 et de la NEP dans l'IC aiguë,

* quel est le rôle de la double inhibition des récepteurs de type 2 à l'angiotensine 2 et de la NEP dans l'IC non systolique (ICNS dite aussi « à fonction systolique préservée » : ICFSP),

*comment se positionneront respectivement les ARNi et les IDR (essai ATMOSPHERE) ?

*PARADIGM-HF est la première étude clinique proposant une substitution plutôt qu'un nouveau produit à rajouter dans l'IC chronique.

Notre opinion : une nouvelle ère paraît s'ouvrir pour la prise en charge de l'ICS. Il est difficile de ne pas trouver uniquement des avantages à cette nouvelle approche. Mais lorsque Michel Komajda affirme que ce n'est pas un « add-on » mais un nouveau traitement, c'est à nuancer : c'est un effet iNEP qu'on ajoute à un effet ARA2 (certes ici à très faible dose et incapable d'égaliser l'effet de 20 mg d'énalapril) ! Lequel n'est pas exactement nouveau, le valsartan ayant déjà été testé dans l'IC avec un certain succès (mais pas à ces doses minimales, il fait donc de la figuration !). Ce nouveau traitement associant un (faible) blocage des récepteurs de type 2 à l'angiotensine 2 et une inhibition de la NEP serait plus efficace que l'inhibition de l'ECA par un IEC, mieux toléré, et semble appelé à remplacer les IEC (et les ARA2 seuls) dans la prise en charge des insuffisants cardiaques de type systolique (en attendant mieux). Mais c'est aussi une question de prix ! Reste donc l'inévitable étude économique ! Sauf si Novartis n'est pas trop gourmand ! Comme aurait déjà aimé pouvoir dire Milton Packer lors des études avec l'omapatrilate, l'amlodipine...

c'est un « shift of paradigm » ! Enfin, a-t-on envie de dire !

Cela étant, en plus du fait que les cliniciens savent bien qu'une fois implémentées les mesures « normales » actuelles pour l'ICS (IEC, bêta-bloquants, ARM à doses optimales, CRT/CRT-D, régime hyposodé voire revascularisation), on revoit plus rarement les patients en hospitalisation. **De plus on est confronté à une curiosité scientifique** et il convient de prendre un peu de hauteur : améliorer le pronostic de 20%, chez des patients stables optimisés, en donnant seulement une dose presque homéopathique d'ARA2 (rappelons que la dose jugée optimale dans les essais sur le valsartan a été de 160 mg X 2/j), avec donc quasiment un seul produit actif (effet iNEP) vs. enalapril (à bonne dose), sans réduire la PA ni la FC comparativement à un groupe des patients déjà idéalement traités, dont l'IEC à la dose optimale de 20 mg/j aurait eu cette amplitude d'effet alors que l'omapatrilate (« on top » d'un IEC !) n'a quasiment rien fait, c'est un peu difficile à accepter sans s'interroger !

D'autant que les mécanismes cités comme cibles de l'iNEP sont peu explorés en thérapeutique, leur potentiel bénéfique peu démontré jusqu'ici ! Sachant de plus qu'une telle amplitude d'effet n'a pas été atteinte récemment sur des patients stables, quel que soit le produit et la pathologie chronique. Nous savons bien que les miracles existent, et cette très belle étude, signée par presque les mêmes qu'OVERTURE il y a 12 ans, qui a vu la regrettable fin prématurée et probablement injuste de l'omapatrilate, paraît pourtant être un sans-faute ! Mais quand même sur des patients déjà bien stabilisés par leur traitement comme en témoigne le BNP d'inclusion normal. Et aussi sans effet décelable sur les paramètres habituels impactés par les traitements de l'IC : PA, FC, fonction rénale, kaliémie, natrémie...

CONFIRM – HF (Effect of ferric carboxymaltose on functional capacity in patients with heart failure and iron deficiency).

L'étude CONFIRM-HF a été présentée par Piotr Ponikowski.

CONFIRM-HF a porté sur l'impact de la correction de la carence martiale sur l'évolution de l'insuffisance cardiaque. La carence martiale qui est, en effet, fréquente chez les patients insuffisants cardiaques, est associée à un effet délétère sur la qualité de vie, la capacité d'exercice et le pronostic vital, et cela indépendamment d'une éventuelle anémie. L'étude CONFIRM-HF a été randomisée en double aveugle contre placebo. Les inclusions ont concerné des patients en classe NYHA 2 ou 3, avec une FEVG < 45%, un BNP > 100, une ferritine inférieure à 100 ng/ml ou entre 100 et 300 mais avec un coefficient de saturation de la transferrine < 20%.

Les patients de l'étude ont reçu du placebo ou bien une dose de Carboxymaltose ferrique en perfusion de 500 à 1000 mg par perfusion IV, avec une ou deux perfusions jusqu'à correction du déficit ferrique, puis ensuite de nouvelles perfusions de 500 mg durant le suivi (52 semaines) pour maintenir leur taux de fer. Le critère principal d'évaluation (CEP) a été la variation de distance de marche en 6 minutes (6 MWT) entre l'inclusion et la 24ème semaine. Divers critères secondaires sont prévus :

performances à 36 et 52 semaines, évolution NYHA, qualité de vie, admissions, délai à la 1ère admission, au décès.

L'étude a randomisé 304 patients (251 dossiers complétés), avec une FEVG de base de 37%, 44% en classe NYHA 3, une distance parcourue au 6MWT autour de 295 mètres. Les patients ont un traitement médicamenteux optimisé. Le BNP initial est à 771, la ferritine à 57, le coefficient de saturation autour de 20%. Les résultats montrent une augmentation du 6MWT de 33 ± 11 mètres par rapport au groupe placebo avec un $p = 0.002$. La qualité de vie (PGA) et la classe NYHA sont également significativement améliorées par rapport au groupe contrôle ($p < 0.001$), et le score de fatigue significativement réduit ($p = 0.002$). L'amélioration de la qualité de vie apparaît précocement et se maintient sur les 52 semaines de suivi total. Les autres résultats sont (Tableau 2)

En analyse post-hoc, on observe une réduction du taux d'admissions pour poussées d'insuffisance cardiaque récurrente avec un RR à 0.30 et un p à 0.0019, ce qui est très intéressant quand on connaît la tendance décourageante aux réhospitalisations successives rapprochées chez ce type de patients. L'étude en sous-groupes montre des résultats comparables dans tous les groupes testés, quels que soient la FE, la classe NYHA, le taux de BNP. Le bénéfice semble particulièrement marqué chez les diabétiques et les insuffisants rénaux. La sécurité d'emploi est bonne avec un taux d'évènements indésirables comparable au groupe placebo. Publication dans l'EHJ.

Le « discussant », Harry Crijns (Maastricht, Hollande), prend acte des bons résultats et propose une étude plus vaste de morbi-mortalité.

Notre opinion : L'approche de CONFIRM-HF de correction d'une carence martiale dans l'IC semble intéressante, peu coûteuse, efficace, et mérite d'être confirmée comme le suggère le discussant, par une grande étude de morbi-mortalité afin de pouvoir être intégrée dans les recommandations.

	Fer	placebo	RR	p
Nb patients	150	151		
Décès %	8.9	9.9	0.89	0.77
Décès CV %	8.1	8.5	0.96	0.91
Hospitalisations %	26.3	37.0	0.71	0.14
Admissions CV*	21	33	0.63	0.097
Admissions pour I Card*	10	32	0.39	0.009
Admissions récurrentes pour IC			0.30	0.0019

Tableau 2

	Placebo	Colchicine	p
N	99	98	
Changement MPEG	-1.1	-1.3	0.23
ACFA %	12	15	0.51

Tableau 3

POPE 2 (Colchicine for post-operative pericardial effusion)

L'étude POPE 2, présentée par Philippe Meurin (Villeneuve – Saint-Denis, France) a porté sur les épanchements péricardiques persistants après chirurgie cardiaque, une entité différente du syndrome post-péricardiotomie, avec beaucoup moins de symptômes mais des risques d'évolution vers la tamponnade et de nécessité de recourir au drainage péricardique beaucoup plus élevés. Les AINS ont échoué dans cette indication, et ici c'est la Colchicine qui est évaluée. L'étude est randomisée en double aveugle contre placebo. Le traitement est administré pendant 14 jours, à la dose de 1 mg/j avec une dose de charge de 2 mg le premier jour pour les patients de plus de 70 Kgs.

Les inclusions ont porté sur des patients ayant un épanchement persistant de grade ≥ 2 à l'échographie pratiquée à l'admission en centre de convalescence 8 à 30 jours après la chirurgie, ce qui correspond à un épanchement de plus de 10 mm. Un score d'épanchement moyen (MPEG : mean pericardial effusion grade) à l'échographie est calculé sur l'ensemble du groupe des patients. Le MPEG avant traitement est autour de 3 correspondant donc à des épanchements marqués, à risque évolutif élevé. Les résultats montrent (Tableau 3)

On n'observe aucun impact sur l'incidence de tamponnades et de drainages péricardiques durant le suivi. La diminution de l'épanchement échographique en mm est comparable entre la Colchicine et le placebo. Les résultats sont identiques chez les patients ayant un taux initial de CRP élevé, ceux sous AVK, et même en analyse per protocole. L'étude confirme donc le risque évolutif de ces épanchements résiduels, avec 6.6% de tamponnades dans les 14 jours et 5% de patients supplémentaires nécessitant un drainage péricardique dans les 6 mois. La Colchicine n'a aucun impact sur ces complications et ne se justifie donc pas.

COPPS 2 (Colchicine for Prevention of post-pericardiotomy syndrome and post-operative AF).

Massimo Imazio (Turin, Italie) a présenté les résultats de COPPS 2. L'étude COPPS 1, présentée à l'ESC 2010 avait montré l'intérêt de la Colchicine prescrite en post-opératoire pour réduire les syndromes péri-cardiques post-péricardiectomies (SPP), en réduisant aussi les ACFA (-45%) et les épanchements péricardiques (-44%) et même pleuraux (-52%).

	Placebo	Colchicine	différence absolue	p
Nb patients	180	180		
CEP 3 mois %	29.4	19.4	-10.0	0.046
ACFA post op %	41.7	33.9	7.8	NS
ACFA post op per-protoc %	41.2	27.0	-14.2	< 0.05
Epanchements post op %	58.9	57.2	1.7	NS
Tamponnade %	1.7	0.6	1.1	NS
Rechute SPP %	1.7	1.7	0	NS
Drainage %	7.2	7.2	0	NS
Mortalité %	1.1	3.3	2.2	NS
AVC %	0.6	1.1	0.50	NS
AE %	11.7	20.0	+8.3	< 0.05
AE digestif	6.7	14.4	+8.7	< 0.05

Tableau 4

Dans cette première étude, la Colchicine était débutée 3 jours après l'opération et donnée durant 1 mois avec un suivi clinique de 1 an. Dans COPPS 2, la colchicine est démarrée avant l'intervention pour tenter d'être plus efficace encore sur les ACFA post-opératoires qui surviennent le plus souvent dans les tout premiers jours, et le suivi est de 3 mois seulement.

L'étude inclus 360 patients comme pour COPPS-1, randomisés en double aveugle contre placebo pour recevoir 0.5 mg X 2/j de Colchicine si plus de 70 Kg ou 0.5 mg/j si moins de 70 Kg, débutée dans les 48 à 72 heures avant l'opération et administrée durant 1 mois.

Le critère principal d'évaluation est le taux de SPP à 3 mois. Sont exclus les patients déjà en ACFA. Les résultats sont (Tableau4)

L'étude est donc positive, mais de justesse. La sécurité d'emploi est correcte, avec essentiellement des problèmes de tolérance digestive comme l'on pouvait s'y attendre mais pas d'événements sérieux. (JAMA on line 30/08/2014)

Notre opinion : l'essai est juste positif, et sur les FA seulement en analyse per-protocole. Mais le problème est réel (10 à 40% de PPS et jusqu'à 65% de POAF) : ces complications pour bénignes qu'elles soient en théorie, allongent les hospitalisations et coûtent donc cher. Et les FA comportent un risque ultérieur de FA, d'AVC, etc. Cet essai ne doit pas être regardé comme négatif, de ce fait, d'autant que le prix à payer (celui de la colchicine) pour une amélioration même de faible amplitude est dérisoire. Cela étant, le colchicine a ses inconvénients, qu'il ne faut pas négliger.

HOT LINE 2

SOLID-TIMI-22 (The Stabilization of Plaques using Darapladib) – TIMI 22

SOLID TIMI 52 présenté par Michelle O'Donoghue porte sur un inhibiteur direct oral de la Lipoprotein Associated phospholipase A2 ou Lp-PLA2. Cette phospholipase est synthétisée par les leucocytes, est présente dans les plaques d'athérome et semble associée à l'instabilité de la plaque, avec une bonne corrélation entre ses taux plasmatiques et la survenue de pathologie coronarienne et de décès cardio-vasculaires.

Dans l'étude IBIS 2 présentée en 2008 (Serruys P. et al. Circulation 2008 ; 118 : 1172-82), le Darapladib avait montré une réduction du volume nécrotique dans les plaques, mais le critère principal, la déformabilité des plaques, la CRP et le volume d'athérome, n'avait pas été impacté.

L'étude STABILITY, chez des coronariens chroniques, présentée récemment avait montré une absence d'impact du Darapladib sur le critère principal (décès CV, Idm, AVC : -6%, p = 0.20), mais une réduction des événements coronariens majeurs (-10%, p = 0.045) et totaux (-9%, p = 0.02) potentiellement intéressante (White HD et al. NEJM 2014 ; 370 : 1702-11). L'étude SOLID TIMI 22 a porté sur 13026 patients ayant présenté un syndrome coronarien aigu, randomisés sous Darapladib ou placebo et suivis durant 2.5 ans en médiane. Les patients devaient avoir présenté un angor instable, ou STEMI ou un NSTEMI dans les 30 jours précédents, et considérés à haut risque en raison d'un âge > 60 ans, d'un diabète, d'une atteinte polyvasculaire, d'un antécédent d'infarctus ou d'une clairance rénale réduite. Pour mener à bien cet essai, les promoteurs (GlaxoSmithKline) ont sollicité le groupe d'études TIMI, où l'on trouve Eugene Braunwald, Christopher Cannon...) et un DSMB dirigé par Rory Collins. L'investigateur principal en France était Gilles Montalescot.

Les patients ont été soumis à un traitement optimal avec statines et anti-agrégants plaquettaires et reçoivent le Darapladib 160 mg/j ou le pla-

cebo. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès coronariens, infarctus non mortels, et revascularisations urgentes. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, 77% sont revascularisés par angioplastie, le traitement médical est optimal. Les résultats montrent (Tableau 5) l'étude en sous-groupes montre des résultats homogènes sans aucun groupe où se dessinerait un bénéfice quelconque. Même le taux initial de Lp PLA2 n'influence pas le résultat sous traitement actif. L'analyse exploratoire sur d'autres critères comme la mortalité totale ou les AVC ne montre pas plus d'impact. La sécurité d'emploi est bonne, avec simplement un peu plus de patients se plaignant de mauvaises odeurs et de diarrhées sous Darapladib.

	PL	D	RR	p
CEP			1.00	0.93
Décès CV, IDM et AVC			0.99	0.78
Evénements coronariens total			0.95	0.20
Décès CV			0.88	0.16
IDM			0.97	0.63
Revascularisations urgentes			1.09	0.36
Interruption prématurées (% par an)	9.5	11.4		

Tableau 5

	Ivabradine	Placebo	RR	p
CEP % an	3.03	2.82	1.08	0.20
Décès CV % an	1.49	1.36	1.10	0.25
IDM non mortels % an	1.63	1.56	1.04	0.60
Bradycardie symptomatique %	7.9	1.2		
Bradycardie asymptomatique %	11.0	1.3		
ACFA %	5.3	3.8		
Phosphènes %	5.4	0.5		
TV %	0.6	0.4		
FV %	0.3	0.3		
Torsades de pointe %	0	0		
Mais la surprise vient de l'analyse du sous-groupe des patients avec angor (CCS ≥ II, n = 12049) :				
CEP %	3.37	2.86	1.18	0.018
Décès CV %	1.76	1.51	1.16	0.11
IDM non mortels %	1.72	1.47	1.18	0.09
Amélioration angor M3 %	24.8	19.4		<0.01
Revascularisation %	2.8	3.8	0.82	0.058

Tableau 6

Cette nouvelle étude négative enterre définitivement le Darapladib, ce que le « discutant », Robert Califf, ne s'est pas dispensé de confirmer. Cela ne ferme pas pour autant la voie de recherche visant à inhiber les mécanismes de l'inflammation dans la plaque d'athérome, mais il faudra mieux cerner les coupables potentiels et trouver le bon inhibiteur. De plus, pour suivre Califf, ces études et développements sont trop chers, trop risqués et risquent de couler même des labos solides. Sans compter que cela prive sans doute d'essais d'autres hypothèses potentiellement intéressantes.

SIGNIFY (Study Assessing the Morbidity – Mortality benefits of the If inhibitor ivabradine in patients with coronary artery disease without heart failure)

L'étude SIGNIFY a été présentée par Kim Fox qui a accompagné le développement de l'ivabradine depuis le début. Cette présentation a été l'un des temps forts de l'ESC 2014, les résultats étant déjà en partie connus avec un impact négatif sur l'ivabradine et une réflexion en cours sur la redéfinition de son AMM à l'échelon européen.

Dans l'étude BEAUTIFUL présentée en 2008, l'ivabradine n'avait pas démontré d'effet significatif sur la population globale (donc sur le critère principal), mais dans le sous-groupe de patients avec un rythme (sinusal, par définition) initial > 70/mn on avait observé une réduction des hospitalisations pour infarctus (-36%, p = 0.001) alors que spontanément (groupe placebo), leur risque

d'événement était augmenté de 46% comparativement aux patients ayant une FC d'inclusion < 70/mn (Fox K et al. Lancet 2008 ; 372 : 807-16). L'étude SIGNIFY a donc été conçue pour valider ces données dans une grande étude prospective randomisée (puisque BEAUTIFUL n'avait été validant que par sous-groupes). Les inclusions ont concerné des coronariens stables de ≥ 55 ans, avec ≥ un facteur de risque additionnel, une FEVG > 40% et une fréquence cardiaque > 70/mn. Les patients ont été randomisés sous ivabradine 5, 7,5 ou 10 mg x 2/j (cette dernière dose n'a pas d'AMM en France) avec une fréquence cardiaque cible à 55-60/mn ou placebo. Ainsi, 19102 patients ont été randomisés, avec très peu de perdus de vue ; on a 43% de diabétiques, on note que 2/3 des patients ont un angor CCS ≥ 2, la FEVG moyenne est à 56%, et 73% ont déjà présenté un infarctus. Les patients sont très bien traités selon les critères actuels et 24% sont encore des tabagiques actifs.

Le critère principal d'évaluation a été la somme des décès cardio-vasculaires et des infarctus non mortels. Le taux d'événements a été inférieur à ce qui était prévu. Le suivi médian fut de 27,8 mois. La baisse de fréquence cardiaque sous ivabradine est de 9.7 b/mn conforme à ce qui est attendu. Les résultats montrent (Tableau 6)

Conclusion des auteurs :

*la réduction de la FC avec l'ivabradine dans la maladie coronaire sans insuffisance cardiaque ne diminue pas le risque de décès CV ou d'IDM, *dans le sous-groupe de patients avec angor (CCS ≥ II), il y a eu une augmentation des décès

CV ou IdM sous ivabradine, *dans ce même groupe, il y a eu une amélioration des symptômes et des besoins de revascularisations coronaires électives. L'étude SIGNIFY ne retrouve donc pas l'effet protecteur de l'ivabradine chez les patients angoreux avec fréquence cardiaque restant pourtant excessive (au sens de l'essai BEAUTIFUL), elle montre même un effet délétère. L'explication de ces données reste à analyser (dose d'ivabradine excessive dans certains cas ?). Mais dans l'immédiat cela a conduit à réanalyser l'AMM de l'ivabradine chez les patients angoreux, les résultats des sociétés savantes et des régulateurs officiels étant attendus. Parution dans le NEJM, en ligne le 31 Août 2014.

Notre opinion : SIGNIFY montre encore une fois que tirer des conclusions de critères secondaires et de sous-groupes est risqué. Mais aussi que Servier n'a voulu prendre aucun risque et c'est plus qu'honorable.

ODYSSEY COMBO II (Efficacy and safety of Alirocumab in high cardiovascular risk patients with inadequately controlled hypercholesterolemia on maximally tolerated daily statin) L'étude ODYSSEY COMBO II, présentée par Christopher Cannon (Boston, MA, USA) a le même design que ses cousines, et a concerné des patients à haut risque cardio-vasculaires sous dose maximale tolérable de statine, gardant malgré cela un LDL > 0.7 g/l en prévention secondaire coronarienne et > 1 g/l en prévention primaire.

Les patients ont été randomisés pour 479 sous Alirocumab 75 mg/injection toutes les deux semaines plus un placebo oral de l'Ezétimibe, et pour 241 patients sous injection de placebo et Ezétimibe oral 10 mg/j. La dose d'Alirocumab peut être montée à 150 mg par injection si le LDL reste > 0.7 g/l à 8 semaines.

Le critère d'évaluation principal a été la variation du taux de LDL à 24 semaines comparativement à sa valeur initiale. Cette baisse atteint 50.6% sous Alirocumab contre 20.7% sous Ezétimibe à 24 semaines, 18.4% des patients du bras Alirocumab ayant eu leur dose majorée à 150 mg/injection. Ici aussi la baisse est rapide dès la semaine 4 et se maintient durant le suivi de 52 semaines. La tolérance est excellente, comparable à celle de l'Ezétimibe. On note 77% de patients atteignant un LDL < 0.7 g/l sous Alirocumab contre 45.6% sous Ezétimibe avec un $p < 0.0001$.

Comme le signale le « discutant », Thomas Lüscher, les niveaux atteints de LDL-C peuvent faire espérer une régression de l'athérome, et donc des MACE, mais cela reste à prouver !

ODYSSEY FH 1 et FH 2 (Efficacy and safety of alirocumab in patients with heterozygous familial hypercholesterolemia (heFH) not adequately controlled with current lipid lowering therapy)

Michel Farnier (Dijon) a présenté les résultats des études ODYSSEY FH 1 et FH 2 avec l'Alirocumab un inhibiteur de PCSK9 injectable. Les patients de l'essai sont porteurs d'une hypercholestérolémie familiale hétérozygote, sous dose maximale tolérable de statine plus d'autres traitements comme l'Ezétimibe, et gardent malgré cela un LDL > 0.70 g/l en cas d'atteinte coronarienne ou > 1 g/l en l'absence d'une telle atteinte. Ils sont randomisés pour 490 patients sous Alirocumab 75 mg en injection sous cutanée toutes les deux semaines ou placebo pour 245 patients. L'Alirocumab peut être augmenté à 150 mg/ 15j en cas de résultat insuffisant si le LDL reste > 0.7 g/l à 8 semaines. L'injection est pratiquée par le patient lui-même avec une seringue de 1 ml pré-remplie.

Les patients inclus avaient un âge moyen de 52 ans, 50% de femmes, 40 % ont déjà une atteinte coronarienne avérée malgré leur jeune âge. Le LDL initial est à 1.44 g/l malgré les traitements déjà prescrits. Le traitement induit une baisse de LDL de 48.8% dans la FH1 contre une hausse sous placebo de 9.1%. Dans la FH2, le LDL baisse de 48.7% contre une hausse sous placebo de 2.8%. Ce résultat est atteint rapidement dès 4 semaines et se maintient durant les 52 mois de l'étude. La tolérance est excellente, comparable au placebo, avec en particulier une absence de tout signal au niveau des fonctions neuro-cognitives, des transaminases et des CPK. On observe 11.5% de réactions au site d'injection sous traitement contre 9.0% sous placebo (NS). Avec ce nouveau traitement, 72 à 81% des patients atteignent leur valeur cible de cholestérol LDL. Cette nouvelle approche thérapeutique est vraiment impressionnante et l'on attend avec impatience les études de morbi-mortalité.

ODYSSEY LONG TERM (Long-term safety, tolerability and efficacy of alirocumab vs. placebo in high cardiovascular risk patients in 2341 patients)

Jennifer G. Robinson (Iowa City, USA) a présenté les résultats d'ODYSSEY LONG TERM toujours sur l'Alirocumab. L'étude a porté sur 2341 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote ou à haut risque cardio-vasculaire, sous la dose maximale de statine tolérable plus autres hypolipémiants éventuels, et gardant un LDL > 0.7 g/l. 1553 patients sont randomisés sous Alirocumab 150 mg/injection toutes les deux semaines.

Ainsi, 788 patients sont randomisés sous des injections de placebo. La durée moyenne de suivi est de 65 semaines, avec 26% environ de patients ayant atteint 78 semaines de suivi. Le critère principal d'évaluation est la baisse de LDL à 24 semaines par rapport

	Atorvastatine	Rosuvastatine	p
N	504	514	
Non HDL-C à 12 mois g/l	1.13	1.11	0.078
LDL-C à 12 mois g/l	0.906	0.881	0.0896
HbA1c à 12 mois %	6.50	6.50	0.6695
GâJ à 12 mois g/l	1.228	1.201	0.1882

Tableau 7

à la valeur initiale. Cette baisse est de 61 % sous Alirocumab contre une hausse de 0.8 % sous placebo. Cette baisse est précoce dès 4 semaines et stable durant les 52 semaines de suivi. 81 % des patients atteignent ainsi leur valeur cible de LDL à 24 semaines sous Alirocumab, contre 9 % seulement sous placebo, tout en continuant pourtant leurs hypolipémiants dont la statine. 79% des patients sous Alirocumab atteignent un LDL < 0.7 g/l contre 8% sous placebo. On note une baisse de 54% de l'Apo B et de 26% de la Lp(a). La tolérance est ici encore excellente, comparable au placebo. Une analyse post-hoc a été effectuée en adjudiquant les événements cardio-vasculaires survenus durant l'étude, avec les mêmes critères que dans l'étude ODYSSEY OUTCOMES sur la morbi-mortalité qui est en cours. Le résultat montre ici une réduction franche avec un HR à 0.46 et un p < 0.01. Il s'agit de la première étude d'inhibition de PCSK9 rapportant des résultats cliniques, et ces résultats francs mettent l'eau à la bouche dans l'attente des résultats définitifs des études en cours sur la morbi-mortalité.

Notre opinion : premiers résultats, très préliminaires, sur les effets cliniques de l'alirocumab, sur un trop petit groupe pour pouvoir tirer des conclusions définitives. Au moins, aucun signal négatif n'est venu gâcher le bilan.

Essai LISTEN (Lipid lowering with potent statins in hyperlipidemia with type II diabetes patients)

Des méta-analyses ont confirmé une suspicion d'effet diabétogène des statines, surtout en cas de doses élevées, et chez les obèses. Il n'a pas été clair jusqu'à présent si c'est un effet de classe ou bien une spécificité par substance.

L'étude LISTEN présentée par Hisao Ogawa a comparé l'impact de la Rosuvastatine à celui de l'Atorvastatine sur les paramètres lipidiques et glucidiques dans une population de diabétiques de type 2 (DT2) japonais avec dyslipidémie athérogène associée.

Il était prévu d'inclure des DT2 des deux sexes bien contrôlés au plan diabétique, avec un taux faible de microangiopathie (< 10.0%), un IMC autour de 25 kg/m² (qui semble très bas en Occident pour des DT2), le risque CV majeur associé étant l'HTA (61 – 66%), 20% étant en prévention secondaire.

Le critère principal d'évaluation (CEP) de LISTEN a été la variation du cholestérol non-HDL et de l'HbA1c. Le suivi est de 12 mois.

L'inclusion a concerné des DT2, avec une HbA1c < 7.4%, une hypercholestérolémie avec un LDL > 1.20 g/l en l'absence d'atteinte et > 1 g/l en présence d'une atteinte cardio-vasculaire, et de plus de 20 ans d'âge. Les patients ont été randomisés sous Rosuvastatine 5 mg/j ou Atorvastatine 10 mg/j avec 500 patients dans chaque groupe. Les résultats montrent (Tableau 7)

Le taux de diabètes nécessitant une intensification de leur traitement durant l'étude est un peu plus élevé sous Atorvastatine avec un RR (binaire) à 1,46 et un p à 0,05. Ce travail confirme bien que la rosuvastatine 5 mg équivaut à l'atorvastatine 10 mg et non pas 20 mg comme il est parfois avancé. L'effet diabétogène semble discrètement moindre avec la Rosuvastatine, mais l'impact clinique est sûrement extrêmement modeste.

Les auteurs avouent bien volontiers des limites à leur étude :

- *absence de critères prédéfinis d'intensification du traitement anti-diabétique !
- *des imprécisions et des données manquantes sur le poids, l'IMC et le tour de taille, évidemment différents entre l'Occident et le Japon,
- *une chute remarquable des taux d'insuline de 17 à 20% entre le 6e et le 12e mois, ce qui soulève des hypothèses mécanistiques intéressantes : les statines, si on suit ce résultat, seraient diabétogènes en réduisant la production d'insuline,
- *une durée insuffisante du suivi, équivalente à 4 demi-vies de l'HbA1c,
- *une élévation inexplicée des lipides athérogènes à 12 mois dans les 2 groupes (question de compliance ?),
- *le manque potentiel de transposabilité des résultats à une population de type européen, dont le surpoids est presque toujours massif,
- *la validité de certains critères : par exemple, aucune étude récente n'a montré que l'intensification du traitement antidiabétique améliorerait l'évolution CV.

Notre opinion : c'est une étude « marketing » qui n'a pas exactement atteint son but, qui était sans doute d'établir la supériorité de la rosuvastatine 5 mg sur l'atorvastatine 10 mg, générique, pas chère, mais qui a montré au travers de nom-

breuses études ses grandes capacités de protection contre les événements CV. De plus, le DT2 japonais ne paraît pas avoir de points communs avec celui d'Occident. Également, en suivant les auteurs, la durée est trop courte pour le DT2 qui est une maladie au long cours ; par exemple, les

	Orsivo	Xience	p de non Infériorité
Nb patients	1594	1545	
CEP %	6.7	6.7	0.0004
Décès cardiaques %	1.9	2.1	
IDM TV %	2.9	3.0	
Revasc TV %	3.4	2.4	
Thrombose stent %	2.8	3.4	

Tableau 8

courbes qui divergeaient fortement à 6 mois, se sont rejointes à 12 mois : que serait-il arrivé à 18, 24 mois, etc. ? Mais l'une des observations majeures de l'essai, dont manifestement les auteurs n'ont pas su que faire (mais ils l'ont signalée), est la réduction des insulïnémies sous statine ! Si cela se confirme, et ce ne devrait pas être insurmontable que de le confirmer, sachant que l'insuline est une hormone anabolisante, le poids devrait diminuer. De plus, un ajustement du traitement devrait facilement surmonter cet éventuel inconvénient. Cette étude peu prétentieuse est riche d'hypothèses et pourrait générer une meilleure connaissance des interactions entre les statines et la glycorégulation.

HOT LINE 3 BIOSCIENCE

L'étude BIOSCIENCE présentée par Thomas Pilgrim (Berne, Suisse) compare le stent Xience avec un polymère durable et relarguant de l'Everolimus, avec le stent Orsivo qui a un maillage plus fin à 60 microns, un polymère résorbable et relargue du Sirolimus. L'étude porte sur 2060 patients randomisés en 1/1 entre les deux stents. Le critère d'évaluation principal est la somme des décès cardiaques, infarctus du vaisseau traité, et revascularisations du vaisseau traité pour des raisons cliniques sur 12 mois. Les inclusions sont larges puisqu'elles concernent tout patient de plus de 18 ans, coronarien stable ou instable et ayant au moins une lésion de plus de 50%. L'étude est menée en non-infériorité avec une marge fixée à 3.5%. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, on note plus de 50% de SCA. Les résultats montrent (Tableau 8)

Les deux stents se révèlent donc comparables bien que différents pour leur plateforme, leur polymère et leur principe actif, et le nouveau stent fait jeu égal avec le Xience qui est la référence actuelle. En analyse en sous-groupes, on note une supériorité de l'Orsivo dans le cas des STEMI, mais le nombre d'événements est très faible et donc la conclusion sujette à caution. Lancet du 1er Septembre 2014.

BIOPACE

Le Pr Jean-Jacques Blanc (Brest) a présenté les résultats de BIOPACE (NCT00187278), une étude qui comparait la stimulation VD seule à la stimulation biventriculaire chez des patients avec une indication de pacemaker classique. Plusieurs études ont montré que la stimulation du VD seule peut avoir un impact négatif sur la fonction ventriculaire gauche à long terme.

L'étude a été menée en supériorité. Le critère principal d'évaluation est la somme du délai jusqu'au décès et du délai jusqu'à la première admission pour insuffisance cardiaque. Les inclusions ont concerné des patients devant recevoir une stimulation cardiaque conforme aux recommandations, avec un taux de stimulation ventriculaire anticipé élevé. L'analyse a été faite en ITT, avec une analyse pré-spécifiée stratifiée sur la FEVG initiale.

Ainsi, 1810 patients ont été inclus, la durée de suivi moyen est de 5.6 ans. On observe un taux de stimulation VD de plus de 80% du temps dans le mois suivant l'implantation, conforme à ce qui était souhaité dans le design de l'étude. Le résultat sur le CEP montre des courbes superposées avec une divergence en faveur de la stimulation biventriculaire, non significative, qui se dessine après 5 ans : le RR est à 0.871 avec un p = 0.08.

Si on analyse le CEP sur le sous-groupe des patients ayant une FEVG < 50% initiale, on a les mêmes résultats avec un RR à 0.920 et un p à 0.48. Sur le sous groupe de patients avec une FE > 50%, de même avec un RR à 0.876 et un p à 0.18. Le taux d'échec d'implantation est logiquement plus élevé dans l'approche biventriculaire du fait de la sonde de stimulation du VG, avec 14.8% d'échecs contre 0% pour la stimulation VD seule. Les taux d'infection sont bas et similaires entre les deux approches. BIOPACE ne valide donc pas la double stimulation ventriculaire pour réduire l'impact défavorable sur la fonction VG à long terme.

SEPTAL CRT

L'étude SEPTAL CRT a été présentée par Christophe Leclercq (Rennes, France) et a comparé l'implantation de la sonde de stimulation VD à l'apex ou bien sur le septum moyen chez des patients recevant un dispositif de resynchronisation (CRT). En effet, après ces procédures on observe un taux de répondeurs d'environ deux tiers seulement, et il est légitime de se demander si l'implantation apicale de la sonde VD n'est pas délétère chez certains, pouvant expliquer des échecs.

Le critère principal d'évaluation a été la variation du volume télésystolique du VG à 6 mois par rapport à la valeur initiale. L'étude est menée en non-infériorité. Les patients ont été randomisés en 1/1 entre les deux sites d'implantation de la sonde VD. Ont été recrutés des patients de ≥ 18 ans avec une indication de CRT conformes aux recommandations. La sonde VD utilisée est l'Endotak Reliance. En cas d'échec d'implantation de la sonde droite, une deuxième tentative est faite puis si échec l'autre site est utilisé et le patient change de groupe d'étude. On observe un taux de sortie d'essai assez marqué, 49 patients ayant des échocardiogrammes de qualité insuffisante pour être analysés. Les patients ont une FEVG initiale moyenne de 30%, 75% sont des non ischémiques, le QRS moyen est de 161 ms. L'analyse a porté sur 132 patients implantés à l'apex et 131 sur le septum moyen en ITT, et 92 et 90 en per-protocole. Les résultats montrent une réduction du VTDVG de 29.3 ml dans le bras Apex VD et de 25.3 ml dans le bras VD médio-septal. Ces deux réductions sont significatives par rapport aux volumes à l'inclusion, mais sans différence significative entre eux. L'analyse en non-infériorité est validée avec un $p = 0.006$ que ce soit en ITT ou en per protocole, l'analyse en supériorité échoue. On ne note pas de différence de taux de patients répondeurs entre les deux techniques, aucune différence non plus sur les multiples paramètres échocardiographiques recueillis. La mortalité à 1 an est de 3% dans le bras VD Apex et 3.8% dans le bras VD médio-septal (NS), et aucun décès n'est lié au site d'implantation de la sonde VD. Les effets délétères liés à la procédure ou au dispositif sont similaires. L'implantation de la sonde VD sur le septum moyen est donc sûre, non inférieure à l'approche classique, mais n'apporte aucun bénéfice supplémentaire, le taux de patients non répondeurs restant inchangés.

STAR AF 2

Verma a présenté les résultats de STAR AF 2, une étude sur l'ablation dans l'ACFA permanente qui compare 3 approches : l'ablation des veines pulmonaires seules (PVI), l'ablation des veines pulmonaires et des électrogrammes fractionnés (PVI + CFE) ou enfin l'ablation des veines pulmonaires plus des lignes sur le toit de l'OG et la zone mitrale (PVI + lines).

En effet si l'ablation des veines pulmonaires seules est considérée comme insuffisante dans l'ACFA persistante, la stratégie idéale reste non définie. L'étude porte sur 589 patients. Les critères d'inclusion sont une ACFA persistante symptomatique de plus de 7 jours et moins de 3 ans, avec échec d'au moins un anti-arythmique, sans ablation préalable. Sont exclus les patients avec une OG de plus de 60 mm. Les patients sont randomisés en 1/4/4 entre les 3 stratégies, le bras PVI seule recevant moins de patients du fait qu'il est supposé moins efficace. Une deuxième ablation selon le même protocole était autorisée entre 3 et 6 mois si nécessaire. Les procédures d'ablation ont été bien codifiées pour homogénéiser les techniques dans les différents centres. Dans l'approche PVI + CFE les ECG fractionnés étaient détectés par le logiciel Ensite Velocity et tous ablatés. Dans l'approche PVI + lines une ligne sur le toit de l'OG et une sur l'isthme mitral étaient associées. Le suivi est de 18 mois. Le critère principal d'évaluation est l'absence de récurrences d'ACFA de plus de 30 secondes après une seule procédure d'ablation, avec ou sans anti-arythmiques reçus, et avec suppression des événements des 3 premiers mois après la procédure. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, 80% sont en ACFA permanente à l'inclusion. La déconnection des veines pulmonaires est un succès dans 97% de tous les patients. L'ablation des CFE est effective dans 80% des cas. Les deux lignes sont effectives dans 74% des cas. Les procédures plus complexes sont logiquement associées à des durées de procédure plus longues d'environ une heure, et à des temps de scopie plus longs de 11 à 13 minutes en plus. Le résultat montre un taux de succès de 59% avec PVI, 48% avec PVI + CFE et 44% avec PVI + lines avec un p à 0.15. Les critères secondaires sont tous négatifs. Les analyses en sous-groupes ne font apparaître aucune différence. Les complications sont faibles et sans différence significative entre les 3 approches, mais on observe quand même une tendance à plus de complications dans les deux bras de procédures plus complexes. Finalement la procédure la plus simple s'avère la meilleure, avec un temps de procédure plus court, une tendance à moins de complications, et un taux de succès quand même satisfaisant de plus de 50%.

HOT LINE 4**CvLPRIT (The Complete versus Lesion Only Primary PCI Trial)**

L'étude CvLPRIT a été présentée par **Anthony H. Gershlick (Leicester, UK)** et a recherché s'il faut revasculariser d'emblée complètement les patients lors de la prise en charge d'un STEMI en phase aiguë, ou si l'on

peut dans l'immédiat se contenter de traiter la lésion coupable (« the culprit lesion », pour comprendre le nom de l'essai). L'atteinte multivasculaire est en effet fréquente dans le STEMI, de l'ordre de 30 à 40% des patients.

Les études rétrospectives et les méta-analyses sont en faveur d'une revascularisation complémentaire différée des lésions résiduelles, de façon programmée. A l'inverse, l'étude PRAMI présentée à l'ESC 2013 était déjà en faveur d'une revascularisation complète d'emblée.

Dans CvLPRIT, la randomisation est stratifiée en fonction du site de l'infarctus, et du délai de prise en charge. Le critère principal d'évaluation est la survenue de MACE : la somme de la mortalité totale, des récurrences d'infarctus, des insuffisances cardiaques et des revascularisations liées à une ischémie à 12 mois.

L'analyse est en intention de traiter. Un patient est défini comme multivasculaire s'il présente au moins une lésion de plus de 70% dans un plan ou plus de 50% dans deux plans sur une autre artère que le vaisseau responsable de l'infarctus (IRA). Les patients sont alors randomisés entre les deux groupes : revascularisation complète, ou bien traitement de la seule IRA. Les inclusions ont concerné des patients admis pour infarctus prouvé ou suspecté, vus dans les 12 premières heures, avec au moins une autre lésion significative dans un vaisseau de plus de 2 mm de diamètre. Ainsi, 146 patients ont été inclus pour traitement de l'IRA seule, et 150 dans le bras revascularisation complète.

Une IRM est pratiquée à J3, et une scintigraphie myocardique à 6 semaines. Une IRM finale est réalisée à 9-12 mois. On note dans la population 35% d'infarctus antérieurs, 73% de procédures par voie radiale, plus de 90% des stents implantés sont actifs. Le nombre de stents est plus élevé dans le bras revascularisation complète, avec 3 stents contre 1. La procédure est également plus longue et le volume de contraste injecté plus élevé. Le traitement médical à la sortie est optimal. Les résultats sont (Tableau 9)

La sécurité de cette approche est bonne avec une absence de sur-risque d'AVC, hémorragies, ou insuffisance rénale liée au contraste. Une part non négligeable des MACE survient dans les 30

	IRA seule	Revasc. complète	p
Nb patients	146	150	
MACE %	21.2	10.0	0.009
Mortalité %	4.1	1.3	0.14
Récidive IDM %	2.7	1.3	0.39
I Card %	6.2	2.7	0.14
Revascularisation* %	8.2	4.7	0.20
*ultérieures			

Tableau 9

premiers jours et par conséquent, ils ne seraient pas forcément évités par une procédure trop différée (s'ils concernent la non-IRA). L'analyse en sous-groupes en fonction du nombre de vaisseau lésés, du sexe et de l'âge ne montre aucune différence.

Notre opinion : il faudrait donc à chaque fois que c'est possible, revasculariser de manière extensive en aigu les SCA. Pour autant il s'agit d'une petite étude, insuffisante pour remettre en cause les recommandations même si les registres existants, référence des recommandations, sont anciens et non exempts de défauts. Plusieurs études de grande envergure sont en cours sur le sujet qui pourraient donc faire évoluer les recommandations et la pratique dans un futur proche. Retenons que les revascularisations extensives au milieu de la nuit, forcément plus longues, ne peuvent être le fait que d'opérateurs et d'équipes de premier plan, à gros débits. Au contraire, dans bien des contrées, par exemple les USA, on a souvent des opérateurs à faible volume.

ATLANTIC (Administration of Ticagrelor in the Cath Lab or in the Ambulance for New ST-elevation Myocardial Infarction to Open the Coronary Artery)

Gilles Montalescot (Paris) a présenté les résultats d'ATLANTIC qui a évalué l'intérêt du prétraitement par Ticagrelor par rapport à son administration en salle de cathétérisme dans le STEMI. L'étude est randomisée en double aveugle et porte sur 1862 patients présentant un STEMI de moins de 6 heures, prévu pour l'angioplastie primaire. Le Ticagrelor est administré soit par le SAMU dès le premier contact, soit en salle de cathétérisme, à la dose de 180 mg en dose de charge, ou le placebo correspondant pour l'autre bras. Le critère d'évaluation principal est double, avec une reperfusion avant angioplastie attestée par une régression du sus-décalage du segment ST d'au moins 70 %, soit un flux TIMI 3 avant angioplastie. La sécurité est évaluée par le taux de saignements évalué selon les critères PLATO, mais aussi selon les critères TIMI, STEEPLE, GUSTO, ISTH et BARC. Les patients sont pris en charge par transfert primaire dans 75.9% des cas, et transfert secondaire dans 24.1% des

cas. Les patients sont bien équilibrés par la randomisation, on note 38% d'emploi des anti-Gp IIb/IIIa, 50% de thrombo-aspirations, 67% de procédures radiales. La durée d'ischémie avant premier contact est de 73 minutes. La différence de temps d'administration du Ticagrelor entre les deux bras n'est que de 31 minutes. L'étude de la réactivité plaquettaire des patients montre que l'effet du Ticagrelor ne se fait sentir pour ceux pré-traités que 1 heure après l'angioplastie. Les résultats montrent (Tableau 10)

	Pre-Hosp	in-Hosp	p
Pas de ST résolution pré-PCI %	86.8	87.6	NS
Pas de ST résolution post PCI %	42.5	47.5	0.055
Pas de TIMI 3 pre PCI	82.6	83.1	NS
Pas de TIMI 3 post PCI %	17.8	19.6	NS

Tableau 10

	Pre-Hosp	in-Hosp	p
Pas de ST résolution pré-PCI %	86.8	87.6	NS
Pas de ST résolution post PCI %	42.5	47.5	0.055
Pas de TIMI 3 pre PCI	82.6	83.1	NS
Pas de TIMI 3 post PCI %	17.8	19.6	NS

Tableau 11

Les résultats sont identiques dans tous les sous-groupes testés, sauf pour les patients n'ayant pas reçu de morphine chez qui la résolution du segment ST est en faveur du bras pré-traité, mais pas pour le critère flux TIMI 3. Le taux de MACE à J 30 est comparable dans les deux bras. On observe par contre une réduction significative des thromboses de stents dans le bras pré-traité, et ce dès le premier jour, qui se maintient à J30. Pour les autres événements cliniques il n'y a aucune différence significative. En terme de sécurité, il n'y a aucune différence quant aux complications hémorragiques entre les deux groupes, quelle que soit la définition employée pour l'analyse. En pratique : ce prétraitement est donc sûr, et s'il n'améliore pas la reperfusion spontanée, il semble réduire le risque de thrombose de stent. Le problème est que les patients étaient si bien traités et si rapidement qu'il devient difficile de faire apparaître un bénéfice supplémentaire.

HOT LINE 5

STICS (Statin Therapy in Cardiac Surgery)

B. Casadei (Oxford, UK) a présenté l'étude STICS qui a évalué l'intérêt des statines pour réduire les épisodes d'ACFA et la souffrance myocardique en péri-opératoire de la chirurgie cardiaque. Jusqu'ici on ne disposait que de petites études, avec des résultats contradictoires, et la méta-analyse de ces études sur un total de 1300 patients est en faveur d'un effet protecteur des statines sur le risque d'ACFA

avec un RR à 0.44, ayant amené à intégrer leur emploi dans les recommandations, avec une classe IIa et un niveau de preuve B. De même de petits travaux sont en faveur d'une réduction de la surface sous la courbe des troponines sous statines péri-opératoires. L'étude STICS a été menée en double aveugle, randomisée contre placebo sur 1922 patients en rythme sinusal et sans antécédent d'ACFA.

Les patients ont reçu 20 mg/j de Rosuvastatine ou le placebo, débuté jusqu'à 8 jours avant la chirurgie et poursuivi durant 5 jours post-opératoires. Le critère d'évaluation principal est double et porte d'une part sur la réduction des épisodes d'ACFA évalués par monitoring Holter de 5 jours, d'autre part sur la souffrance myocardique évaluée sur la courbe de Troponine mesurée à 6, 24, 48 et 120 heures. L'étude est réalisée en Chine, on note 33% de patients déjà sous statines, 53% de CEC. La baisse du LDL est nette, témoignant de la bonne compliance au produit testé. Les résultats montrent (Tableau 11)

L'analyse en sous-groupes montre des résultats identiques pour l'ACFA dans tous les sous-groupes testés. Pour la Troponine, les deux courbes sont parfaitement superposées, avec un p à 0.72 également. En conséquence la durée de séjour en soins intensifs et la durée de séjour hospitalier ne diffèrent pas entre les deux bras de l'étude. Ce travail vient donc récuser le bénéfice des statines sur la survenue de FA en péri chirurgie cardiaque, qui avait été suggéré par de petites études antérieures.

Compte-rendu des journées d'HTA 2013



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)

Chirurgie bariatrique « pour le cardiologue » C. Vazier (Paris)

En pratique :

*2011 en France : 30.000 interventions

*au total, 200.000 personnes opérées en France

*potentiellement visés : 4% de la population adulte en France

Résultats sur les Facteurs de Risque CV

- Sur le métabolisme (-10 kg ou -10% du poids)

*-30% sur les TG,

*-10% sur le CT,

*-158% sur le LDL-C,

*+8% sur le HDL-C.

- Sur la mortalité CV

*réduction de 40 à 53% des décès CV, de 56% des décès coronariens,

*réduction de 33% des MACE.

- Sur le diabète

*une réduction de 10 kg et/ou 10% du poids : -30 à 50% de la glycémie à jeun et de 15% de l'Hb1Ac (1/6e),

*réduction de 92% des décès liés au diabète,

*33% des obèses sont diabétiques en préopératoire,

*dans 76% des cas, le diabète s'améliore ou rétrocede,

*le bypass et supérieur au « sleeve », lui-même supérieur à l'anneau.

- Sur l'HTA

*une perte de 10% et/ou 10% du poids corporel : PA -10/-20 mmHg,

*50% des obèses sont hypertendus en préopératoire,

*dans 51% des cas, amélioration ou rétrocession de l'HTA,

*réduction moyenne de la PAS de 139 à 124 mmHg,

*réduction moyenne de la PAD de 87 à 77 mmHg.

Mais perte partielle du bénéfice sur le long terme.

CONTROVERSE : « Faut-il en 2014, favoriser les ARA2 pour traiter l'HTA ? » a été modérée par Jean-Philippe Baguet (Grenoble)

En faveur des ARA2, Atul Pathak (Toulouse).

L'orateur a rappelé que les IEC n'inhibent pas complètement la synthèse d'angiotensine II, puisqu'ils n'agissent pas sur une voie alterne de synthèse passant par la chymase ; ils engendrent aussi une accumulation de bradykinine potentiellement tussigène (et vasodilatatrice).

De plus, l'efficacité tensionnelle des ARA2 est supérieure à celle des IEC, bien que dans l'ensemble, aucune différence ne soit notée (Ann Intern Med 2008 ; 148 : 16-29). Mais ils semblent efficaces aussi sur la survie sans démence. Ainsi, une neuroprotection indépendante des effets tensionnels a été évoquée, par action sur les SRA cérébral.

L'effet sur la prévention ou l'amélioration de la tolérance au glucose a été documenté (valsartan vs. placebo : RR 0.86, p < 0.001). En méta-analyse, ils sont très bien placés sauf pour les coronaropathies (BMJ 2011 ; 342) : mortalité totale 0.95 (IV95% : 0.91 – 1.00), mortalité CV : RR 0.93 (IC95% : 0.88 – 0.99). L'orateur rappelle que la seule étude comparant un sartan à un IEC (ONTARGET, comparant le telmisartan au Ramipril) n'a pas montré d'avantage du Ramipril, les deux traitements étant équivalents. Toutefois, cet essai qui prétendait partir sur les bases de son grand prédécesseur, HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation, NEJM 2000 ; 342 : 145-53) qui avait établi l'intérêt de 10 mg par jour de ramipril chez des patients à gros risque vasculaire, n'était pas équivalent dans sa branche ramipril, car l'IEC au contraire de HOPE, était administré le matin ! Or dans ce cas, une forte partie du bénéfice tensionnel du ramipril disparaît, car son effet sur ce paramètre est court et ne couvre pas les 24 heures ; dans HOPE, donné le soir, l'IEC ramipril, outre ses bé-

néfices intrinsèques sur l'ECA, écrétait le risque tensionnel du petit matin, corrélé aux AVC, IDM et OAP. Les expérimentateurs ont voulu ainsi, de toute évidence, minorer le risque que le telmisartan, à longue durée d'action mais pas très puissant, s'avère inférieur. Malgré cette manœuvre risible (jamais relevée par les critiques, d'ailleurs, allez savoir pourquoi !), le telmisartan ne s'est jamais montré supérieur, remettant en selle un IEC de référence générique et bon marché au détriment d'un sartan en période d'attaque commerciale.

Enfin, l'adhérence au traitement ARA2 est (un peu) supérieure au traitement IEC. Les doctes hypertensiologues estiment que c'est important, la survenue d'effets indésirables, plus fréquente sous IEC, les rendant selon eux plus susceptibles d'être abandonnés. Toutefois, là encore, il faut prendre en considération une patente inégalité entre les médicaments, même à l'intérieur d'une classe (Mancia G. et al. *J Hypertens* 2011 ; 29 : 1012-8). De plus, ces abandons sont plus gênants dans les pays où les patients sont vus rarement : lorsque le patient est prévenu et revu pour faire le point et changer/ajuster le traitement si besoin, le temps potentiel sans traitement est relativement court (Burke et al. *J Hypertens* 2006 ; 1193-2000) ; si en effet les sartans sont les plus acceptés par les patients, les IEC suivent de près et la différence est sensible principalement au cours de la 1ère année. Il faut aussi rappeler, pour prendre de la hauteur, que ces études ont été faites pendant les années 1990, en période de forte promotion des sartans, alors que les prescripteurs étaient littéralement pris d'assaut pour écrire des ordonnances et leurs mérites vantés avec toute la légèreté éléphantique qu'on connaît aux laboratoires pharmaceutiques. À l'époque, les seuls traitements ayant fait leur preuve dans l'HTA étaient les thiazidiques qui réduisaient bien les AVC ! Toute autre prescription était empirique mais l'EBM (evidence-based medicine : médecine fondée sur les preuves) n'en était qu'à ses débuts.

Il n'en reste pas moins qu'une faible observance du traitement antihypertenseur à 6 mois augmente le risque CV (RR = 2 entre > 80% et < 40%) (Mazzaglia et al. *Circulation* 2009 ; 120 : 1598-605), mais là encore, d'une manière générale, les patients adhérents au traitement ne sont pas du tout les mêmes que les non adhérents ! Ils ne suivent pas le régime, les autres prescriptions (statines...) : sur quelle fraction de leur risque jouerait-on en les amenant à réduire uniquement leur PA ?

Plus récemment, la Haute Autorité de Santé (HAS) a montré en France (2008) que 23.75% des patients sous sartan contre 18.61% de ceux sous IEC étaient sous le 1er antihypertenseur prescrit, mais 75% des patients de chaque groupe étaient sous antihypertenseur. Ainsi, si les sartans dépassent les IEC en observance, c'est de peu et les conséquences sont probablement surtout académiques.

La tolérance des IEC est un peu inférieure, cela étant, surtout lié à la toux, qui survient dans 3 à 10% des cas, imprévisible, bénigne et régressant en quelques jours après l'arrêt. Une complication bien plus sérieuse est l'angio-œdème. Le risque sous IEC est multiplié par 3.04 vs. béta-bloquant, et 1.16 pour les sartans (Arch Int Med 2012). Cela étant, cette dernière critique est injuste, car l'angio-œdème survient quasi-exclusivement chez les patients d'ascendance africaine. Or, classiquement, leur HTA ne réagit pas au blocage du SRA, et on leur donne préférentiellement les autres classes : diurétiques, anti-calciques... Pourtant, cette pensée politiquement correcte a abouti à l'abandon par BMS dans les années 1990 d'un produit très prometteur, l'omapatrilate, qui bloquait les endopeptidases neutres, piste qui semble, dans le désert de nouveautés thérapeutiques exploitables (donc potentiellement rentables) actuel, redevenir attirante !

L'argument du prix, dans notre période d'austérité non avouée mais réelle, n'est pas neutre : les sartans encore protégés par un brevet, comme l'Olmetec®, coûtent cher (0.62 €/cp pour le 20 mg), à comparer à 0.58 pour le Coversyl® 10 mg, 0.4153 pour le ramipril 10 mg (boîtes de 90), et même 0.28 pour l'énalapril 20 mg ! Quant aux combinaisons fixes, elles atteignent des sommets :

*Coveram 10/10 : 1.08 €,

*Sevikar 40/10 : 0.79.

A comparer à irbesartan 150 + HCTZ 12.5 mg : 0.34 !

Or, les sartans sont les antihypertenseurs les plus utilisés en France, surtout en monothérapie, mais aussi en associations fixes (ADF pour « association à dose fixe »).

Ainsi, en 2013, encore, les ARA2 (ou sartans) gardent la faveur du prescripteur, d'autant que presque tous sont génériques à l'exception notable de l'olmésartan.

Jean-Jacques Mourad a développé : « IEC, what else ? »

L'orateur, connu pour être brillant, a commencé en citant Claude Bernard : « *Quand le fait qu'on rencontre est en opposition avec une théorie régnante, il faut accepter le fait et abandonner la théorie, alors même que celle-ci, soutenue par de grands noms, est généralement adoptée* ». Et en effet, le traitement de l'HTA a pour objectif de réduire la morbi-mortalité CV et non pas juste réduire l'incidence du diabète ou être « super bien » tolérée.

D'emblée, on peut rejeter l'hypothèse que les ARA2 sont plus efficaces que les IEC en prévention CV : aucun essai avec une stratégie basée sur les ARA2 n'a démontré une réduction significative des événements CV. De plus, aucun essai publié n'a testé la combinaison ARA2 – inhibiteur calcique, aujourd'hui la plus prescrite ! Le losartan a été supérieur à l'atenolol pour la prévention des AVC (RRR 24.9%, $p = 0.001$), mais pas des IDM (Dahlöf B. et al. Lancet 2002 ; 359 : 995-1003). Dans VALUE, le valsartan a même augmenté le risque d'IDM comparé à l'amlodipine : +19% ($p = 0.02$) (Julius S. et al. Lancet 2004 ; 363 : 2022-31).

Au plan théorique, les IEC réduisent l'angiotensine II, qui ainsi ne stimule pas ses récepteurs AT1 (responsables de vasoconstriction, de croissance cellulaire) mais ses récepteurs AT2. Par l'induction de la synthèse de bradykinine vasodilatatrice, l'effet est complété (et survient le risque de toux)

Ainsi, les IEC réduisent :

- *la mortalité,
- *la mortalité CV,
- *les AVC,
- *les IdM,
- *l'insuffisance cardiaque,
- *les nouveaux cas de diabète.

Notre opinion : les défenseurs des sartans, premiers antihypertenseurs à engendrer moins d'effets indésirables que le placebo, font l'impasse sur les bénéfices démontrés des IEC, leur prix, leur tolérabilité généralement excellente. En présence d'un effet indésirable d'un IEC, les sartans sont une excellente alternative, du moins en attendant le développement d'inhibiteurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes (IRM) plus acceptables que la spironolactone et dont les bénéfices seraient démontrés de manière convaincante.

Frédéric Jaisser (Centre de Recherche des Cordeliers, Paris) a traité : « L'Aldostérone : une hormone coupable dans les maladies CV et rénales ? »

Les récepteurs aux minéralocorticoïdes (MR), activés surtout par l'aldostérone et aussi par le cortisol, agissent sur :

- *les reins : HTA, néphrosclérose, protéinurie,
 - *sur le cœur : fibrose cardiaque, arythmies,
 - *sur les vaisseaux : inflammation, remodelage, dysfonction endothéliale,
 - *sur les adipocytes : thermorégulation, inflammation, dysfonction, différenciation,
 - *sur le cerveau : appétit pour le sel et l'eau, sur la régulation centrale de la PA, activation de l'axe hypothalamo – pituitaire – surrénalien.
- Cela avec les conséquences cliniques qu'on sait : HTA, insuffisance cardiaque, IdM, arythmies (atriales et ventriculaires), syndrome métabolique, athérosclérose, AVC, néphropathies

Les antagonistes des MR (MRA) permettraient de bloquer voire inverser cette évolution. Expérimentalement, en obtenant chez l'animal une surexpression des MR, on observe des anomalies de la repolarisation (allongement de QT) et du rythme ventriculaire. Cela se fait par intervention sur la concentration des ions Ca^{++} (qui augmente) et des ions K^+ (qui diminue) dans la cellule myocardique.

Ces notions ont une traduction clinique, comme en ont attesté les essais RALES et EPHEBUS

- *dans RALES, des insuffisants cardiaques graves, FEVG 25.6% en moyenne, une dose moyenne de 26 mg/j de spironolactone a permis une réduction de la mortalité de 30%, de l'évolutivité de l'insuffisance cardiaque de 36%, des morts subites de 29%, alors que les patients étaient déjà plutôt traités selon les recommandations (IEC/ARA2 : 95%, 100% de diurétiques mais 11% de bêtabloquants),
- *dans EPHEBUS, dans le post-IdM, avec une FEVG moyenne de 33%, l'éplérénone à la dose moyenne de 43.5 mg/j en moyenne, chez des patients bien traités (86% d'IEC/ARA2, 75% sous bêta-bloquants), a permis une réduction de la mortalité de 15%, des morts subites de 21%.

Les essais cliniques montrent une forte implication de l'aldostérone et des MR dans les arythmies ventriculaires à la phase aiguë de l'IdM (Beygui F. et al. Int J Cardiol).

Expérimentalement, on a montré que les MRA

améliorent la relaxation des coronaires (Favre et al. AJP 2011). De même, les souris surexprimant les MR ont une réserve coronaire moindre. Leur capacité d'effort et leur survie sont aussi réduites. L'activation (ou l'inactivation) des MR ont des conséquences majeures sur la réactivité vasculaire et le contrôle tensionnel.

Au niveau rénal, les MR sont très présents et agissent de manière multiple pour déclencher et/ou aggraver les néphropathies : vasoconstriction, stress oxydatif, inflammation, altération de la barrière glomérulaire, glomérulosclérose. L'hypothèse de travail est que l'inactivation des MR pourrait être très bénéfique au niveau rénal : suppression du stress oxydatif, des lésions tubulaires... Dans les lésions rénales liées à l'ischémie – reperfusion, on pense que l'antagonisation des MR serait bénéfique (preuves expérimentales histologiques).

L'avenir semble donc brillant pour l'antagonisation des MR, qu'elle soit médicamenteuse ou génétique. En pathologie humaine, on peut ainsi intervenir dans l'insuffisance cardiaque, les arythmies atriales et ventriculaires (en agissant sur la fibrose, la kaliémie...), les maladies métaboliques, rénales, oculaires...

Faïez Zannad a traité : « Les inhibiteurs des récepteurs aux minéralocorticoïdes : le point sur les essais »

Le Pr Zannad a rappelé que dans CONSENSUS-1, qui a prouvé l'intérêt de l'énalapril dans l'insuffisance cardiaque, comparativement au placebo, 48% des patients du groupe placebo étaient sous 75 mg/j de spironolactone ou plus ! Sachant ce que nous savons aujourd'hui, si le protocole avait interdit la spironolactone, la différence entre les deux groupes aurait sans doute été bien plus ample. Les essais RALES et EPHEBUS ont montré l'intérêt d'un blocage plus complet du SRAA avec un ARM en plus de l'IEC. Cette efficacité se confirme sur de nombreux critères, à tous les âges, quelle que soit la fonction rénale, la gravité des symptômes d'insuffisance cardiaque, la FEVG, la présence d'une CRT, d'un DAI... et s'ajoute à celle du bêta-blocage.

Les effets indésirables sont connus, et il s'agit en particulier de l'hyperkaliémie. Les investigateurs rapportent un risque doublé sous eplerénone ($p < 0.001$), mais cela ne mène que rarement à l'arrêt du médicament ($p = 0.57$), et les hyperkaliémies dangereuses (> 6.0 mmol/l) ne surviennent que rarement ($p = 0.29$), comme

les admissions liées ($p = 0.85$). Mais bien entendu, cet effet est mécanistique avec les BSRAA, compensé par une réduction notable de la rétention hydro-sodée.

Des précautions sont donc nécessaires :

- *proscrire toutes les drogues interférant avec le traitement rénal du potassium,
- *en particulier les AINS, les inhibiteurs de la COX-2, les préparations « homéopathiques », les « sels de régime » qui sont riches en potassium,
- *éviter les régimes trop riches en potassium,
- *surveiller la kaliémie et la fonction rénale à 1 semaine, 1 mois puis tous les 4 mois,
- *optimiser les doses :
 - ne pas prescrire si la DFG est < 30 ml/mn ou $K > 6.0$,
 - réduire les doses de moitié si survient une DFG < 60 ou une kaliémie entre 5.5 et 5.9,
 - stopper si $K > 6.0$ (NDLR : s'assurer de la kaliémie prélevée sans garrot),
 - réévaluer la kaliémie dans les 72 heures après ajustement ou arrêt des doses,
 - reprendre seulement si $K < 5.0$.

Dans ces conditions, les recommandations de l'ESC sont claires : dans les limites des essais (NYHA II – IV, FEVG $< 35\%$ malgré IEC ou ARA2, les ARM sont indiqués pour réduire le risque d'admission et de décès : « reco » de classe IA. Pour la France, pas d'ASMR en cas de NYHA classe II (+ FEVG $\leq 30\%$) comparativement à la spironolactone pour l'éplérénone.

Dans EPHEBUS, la mortalité sous éplérénone n'est impactée qu'en cas de début précoce du traitement : dans ce cas, le risque de décès est de 0.77 ($p = 0.003$). Dans l'essai REMINDER (Montalescot G. et al.), le traitement par éplérénone (25 – 50 mg ou placebo) est débuté dans les premières 24 heures d'un STEMI. Le suivi > 6 mois, $N = 612$: le critère principal, (très) composite habituel est réduit de 42% ($p < 0.0001$). Le bénéfice survient avant le 6e mois et se maintient à 24 mois. Les effets ioniques sont :

- *une élévation de la kaliémie de 0.09 mmol vs placebo ($p < 0.0001$),
- *un taux d'hyperkaliémies > 6 mmol/l comparable ($p = 0.11$),
- *un taux d'hyperkaliémies > 5.5 comparable ($p = 0.09$),
- *un taux d'hypokaliémies nettement réduit ($K < 4.0$) : 35.5% vs 47.2% ($p = 0.0002$),
- *un taux d'hypokaliémies sévères (< 3.5) nettement réduit : 1.4% vs. 5.6% ($p = 0.0002$).

Dans l'essai ALBATROSS (initié par Montalescot

G et Zannad F), qui concerne les SCA ST+ et ST-, vus dans les 72 premières heures, sans critère d'insuffisance cardiaque, le traitement actif, vs. placebo, sera une perfusion de canrénone IV suivie d'un traitement oral par spironolactone, et 1600 patients doivent être inclus. Le critère primaire composite sera le décès, l'arrêt circulatoire récupéré, les TV/FV, les indications de DAI, l'insuffisance cardiaque, le tout jusqu'au 6e mois.

Mais logiquement, la spironolactone n'agit pas sur la fonction systolique seulement : elle améliore la fonction diastolique, ou relaxation, sur tous les critères de celle-ci (Edelman F. et al. JAMA 2013 ; 309 : 781-91).

Enfin, la grande étude de Marc Pfeffer, TOPCAT, où de la spironolactone a été donnée dans l'ICNS « on top » un traitement bloqueur du SRA, diurétique, etc... le bénéfice n'est pas ressorti sur le groupe entier, seulement le BNP. Mais, comme l'a rappelé depuis Pfeffer à l'ACC 2014, le bénéfice a été net dans le groupe « Amériques » vs rien dans le groupe Russie + Georgie où de plus le taux de réhospitalisations a été très bas, faisant penser que des patients peu malades y ont été inclus. De plus, dans TOPCAT, modèle de ce qu'il ne faut pas faire, la forte prévalence d'un traitement IEC/sartan, sans aucune utilité connue dans l'ICNS, a empêché une titration suffisante de la spironolactone (on pense qu'il faut 75 à 100 mg/j pour obtenir l'effet sur la fibrose myocardique génératrice théorique de l'ICNS).

L'exploration des effets bénéfiques du blocage des MR ne se borne pas à l'ICS et à l'ICNS. Matsumoto Y. et al. montrent chez des diabétiques (JACC 2014 ; 63 : 528-36) que la spironolactone (25 mg/j) réduit les AVC et complications cardiaques de 62% (p = 0.016) à 36 mois et la mortalité toutes causes de 66.5% (p = 0.003) avec 10% de gynécomasties et 1.9% d'hyperkaliémies (surprenant chez des dialysés !). Ainsi, dans un groupe à forte morbi-mortalité CV (mortalité brute à 2 ans = 29% et 52% à 5 ans), la spironolactone à petites doses permet des bénéfices très substantiels, sans doute à confirmer sur de plus grands groupes (ici 309 patients).

Cela est pourtant fondamental, car l'aldostérone est la clé de bien des processus pathogènes exacerbés dans l'IT terminale : fibrose, calcifications vasculaires, stress oxydatif, dysfonction endothéliale et immunitaire. Il a été montré que l'ajout de spironolactone à un IEC ou un sartan réduit la rigidité artérielle, prédicteur indépendant d'accidents CV dans l'IRT. Mais l'essai de Matsumoto est très préliminaire, sur un petit groupe et une grande étude française, ALCHEMIST est en cours pour confirmer ces données (hémodialyse, HVG ou FEVG < 40%, ou diabète, ou antécédents CV : placebo ou spironolactone 25 mg/j, 750 patients, critère primaire composite CV)

Qu'en est-il des hyperaldostéronismes primaires ? Les études prospectives dans les HTA sévères et/ou résistantes ont montré une prévalence entre 17 et 22% de l'HAP. L'ajout de spironolactone dans l'HTA résistante permet une réduction substantielle de la PAS (-9.8 mmHg en MAPA des 24 heures, p = 0.004).

L'une des hypothèses d'avenir est le typage des insuffisants cardiaques en « porteurs de fibrogénèse » active et les autres. Les premiers souffrent d'une maladie progressive et ont un risque augmenté de 30 à 50% d'évolution défavorable. Tout le contraire des seconds, moins justiciables d'un traitement intensif comprenant des ARM.

Ce sera l'enjeu des recherches sur les nouveaux ARM : d'être non stéroïdiens, donc dénués d'effets sexuels gênants, plus puissants. La 4e génération des ARM « non rénaux » pourrait aussi être plus puissante, avec des effets cardioprotecteurs et surtout des effets anti-inflammatoires ! Le produit en développement BAY 94-8862 est non - stéroïde, et promet un effet tensionnel puissant.

Ainsi, les ARM ont prouvé leur efficacité à tous les points du continuum CV et pourraient conquérir le stade du traitement d'amont (essai HOMAGE prévu/en cours sur la prévention de l'IC chez le sujet âgé.)

Compte-rendu de CODIA 2014



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)

CODIA (anciennement Cœur et diabète) s'est tenu à Paris en Février 2014

En conférence d'ouverture, **Daniel Thomas (Paris)** a présenté : « **Tabac métabolisme et maladies cardiovasculaires** »

Le Pr Thomas a rappelé que le tabagisme, facteur de risque cardiovasculaire majeur, est fort négligé (Rigotti N. et Clair C. Eur Heart J 2013 ; 34 : 3259-67). De même, son impact est probablement sous-estimé. A l'échelle mondiale, on estime à près de 5 millions les décès liés au tabac, soit 19% des décès chez les hommes et 5% chez les femmes avant 70 ans, ce qui en fait la 1ère cause de mortalité évitable. Mais aussi avec 24% des décès cardiovasculaires des hommes entre 30 et 69 ans, la première cause de mortalité CV évitable (Lancet 2003 ; 362 : 847-52).

L'impact sur la longévité a été étudié :

* parmi les femmes vivantes à 30 ans, 87% des non fumeuses et 68% des fumeuses sont vivantes à 70 ans ; la longévité est en moyenne, à partir de cet âge, réduite de 11 ans,

* parmi les hommes, respectivement 81% et 55%, -12 ans (Jha P. et al. NEJM 2013 ; 368 : 341-50) (étude de près de 220000 adultes entre 25 et 79 ans).

En France, on attribue au tabac 200 décès par jour, soit 73000 par an (59000 hommes et 14000 femmes). Soit :

* 44000 par cancer (38000 hommes et 6000 femmes, mais la courbe va s'inverser...),

* 26000 par complications respiratoires autres,

* 18000 par autres complications, * 18000 par maladies CV (soit > 30% des décès liés au tabac chez l'homme et 25% chez la femme).

Hill C. et al. Rev Prat 2012 ; 62 : 325-9.

Les IDM précoces sont quasi-exclusivement liés au tabac, soit 80% avant 45 ans (78% chez la femme) et 74% entre 45 et 49 ans (70%) (Etude ALLIANCE, présentée aux JESFC en 2007).

Le tabac intervient en tant que FRCV comme générateur de thrombose et de spasme sans seuil ni d'intensité ni de durée d'exposition, sans doute en raison de la susceptibilité individuelle

variable. Le tabagisme passif augmente le risque de 30%. Et il faut y ajouter le risque d'AVC, en particulier chez les jeunes, d'AOMI, qui se termine souvent par des amputations, et d'AAA.

Le bénéfice du sevrage est d'autant plus ample que l'arrêt de l'intoxication est précoce : +10 ans de survie à 30 ans et « seulement » 4 ans à 60 ans. Chez la femme (étude anglaise de Pirie K. et al. Lancet 2013 ; 381 : 133-41 sur 1.2 millions de femmes nées entre 1938 et 1946 suivies jusqu'en 2011), arrêter de fumer élimine 90% du risque et avant 30 ans : 100% du risque.

Lors de comorbidités, le tabac est encore plus délétère, et c'est l'exemple du diabète. La Nurses' Health Study a montré une mortalité liée au tabac en cas de DT2 multipliée par 3.4 à 3.8 (Al Delaimy WK et al. Diabetes Care 2001 ; 24 : 2043-8). Même après un premier événement coronarien, en présence d'un stent actif (DES), le risque de resténose du diabétique fumeur est multiplié par 2 (RR = 1.923, p = 0.036) (Hong SJ et al. Heart 2006 ; 92 : 1119-24). Le diabète est d'autant plus délétère que le diamètre du vaisseau est petit, le stent plus long, la CRP est plus haute. Mais le tabac augmente fortement l'évolutivité des AOMI ! Le tabagisme a aussi des incidences métaboliques sur la glycémie, le risque de DT2. Les mécanismes évoqués sont la stimulation sympathique, augmentant le cortisol circulant, l'obésité abdominale, la prévalence du syndrome métabolique, et encore une réduction de la testostérone chez l'homme, des modifications hormonales chez la femme, le tout aboutissant à l'insulino-résistance puis au diabète. La situation est encore aggravée par l'inflammation, le stress oxydatif, la dysfonction endothéliale. Et il faut encore ajouter les effets toxiques directs de la nicotine, du CO et des autres (et nombreux) composants chimiques de la fumée de cigarette sur les cellules bêta du pancréas.

Qu'en est-il des relations entre le tabagisme, l'obésité abdominale et le syndrome métabolique ?

On sait que le fumeur est moins lourd que le

non-fumeur : IMC 25.6 vs. 26.37 kg/m² (p < 0.001) (Troisi RJ et al. Am J Clin Nutr 1991 ; 53 : 1104-11) ; de plus, la répartition de son tissu adipeux est différente : augmentation nette de son rapport taille/hanches. Quel que soit l'IMC, le tabagisme a moins d'HDL-C et d'Apo A1, plus de TG et d'ApoB, un périmètre abdominal plus élevé, plus de syndrome métabolique (p < 0.001 pour tous ces paramètres) (Slaghter SN et al. BMC Medicine 2013 ; 11 : 195).

Quelles sont les relations entre tabagisme et insulino-résistance ?

Chez les non diabétiques, le tabagisme est corrélé à des taux plasmatiques plus élevés en insuline (Rönnemaa T. et al. Diabetes Care 1996 ; 19 : 1229-32). De même l'incidence de l'intolérance au glucose qui est doublée à 15 ans (22% contre 11%) et cela n'épargne ni les ex-fumeurs (RR 1.17), ni les tabagiques passifs (Houston TK et al. BMJ 2006 ; 332 : 1064)

Quelle est la relation entre le tabagisme et l'incidence du DT2 ?

La méta-analyse de Willi et al (JAMA 2007 ; 298 : 2654-64) sur 25 études prospectives et 1.2 millions de sujets suivis 5 à 30 ans montre un RR de survenue du DT2 à 1.44 chez le fumeur. Le rapport du « Surgeon General des USA » sur 3.9 millions de sujets suivis de 3.5 à 30 ans établit le RR à 1.37 pour les fumeurs actifs (Février 2014). En détaillant, cependant, on arrive à :

- *1.14 pour un ex-fumeur,
- *1.25 pour < 20 cigarettes par jour,
- *1.54 pour ≥ 20 cigarettes par jour (RR = 1.00 pour un non-fumeur).

Le rapport US conclut :

*il y a suffisamment de preuves pour affirmer que le tabagisme est une cause de diabète;

*le risque de développer un diabète est augmenté de 30 à 40% chez un fumeur actif comparativement à un non-fumeur;

*il existe une relation dose-réponse positive entre le nombre de cigarettes fumées et le risque d'émergence d'un diabète.

NDLR : bien que ce rapport soit indiscutable, a-t-il pris en compte l'ensemble des conduites à risque des fumeurs, par exemple sur le plan alimentaire, alcoolique, etc. ?

Qu'en est-il du bénéfice CV du sevrage tabagique dans le DT2 ?

La Nurses' Health Study (Arch Int Med 2002 ; 162 : 273-79) montre que le bénéfice du sevrage tabagique est tardif et ne se manifeste qu'après 10 ans de sevrage : le RR est encore de 1.32 pour un sevrage de 6 à 10 ans. Des éléments pourraient venir des marqueurs de l'inflammation : proportionnels au tabagisme, ils ne reviennent pas à

l'état basal avant 5 ans de sevrage.

Le patient peut être réticent, de crainte d'une prise pondérale à l'arrêt du tabac. Mais la prise de poids n'interfère pas avec le bénéfice CV de l'arrêt du tabac.

Le sevrage tabagique a-t-il des spécificités chez le diabétique ?

Les essais prospectifs sont assez décevants : une attitude très active (entretien, substituts nicotiques, suivi téléphonique) arrive à 17% de sevrage à 6 mois contre 2.3% dans un groupe contrôle (Canga N. et al. Diabetes Care 2000 ; 23 : 1455-60). On a mis au point un « équivalent glycémique du tabac » pour le risque de décès qui est de +0.41 g/l pour un non diabétique et de +0.68 g/l pour un diabétique. Ce qui pourrait attirer l'attention des diabétiques soucieux de leur glycémie (Wen CP et al. Diabetes Research and Clinical Practice 2006 ; 73 : 70-6)

Conclusions du Pr Thomas :

*le tabagisme intervient de façon majeure dans les complications cardiovasculaires chez le diabétique,

*la tabagisme a un rôle certain, dose dépendant, dans l'incidence du diabète de type 2,

*les bénéfices de l'arrêt du tabac sont déterminants dans le devenir CV du diabétique et seront d'autant plus amples que le sevrage aura été précoce,

*la prise en charge médicalisée active du sevrage tabagique doit être incluse dans les soins donnés aux diabétiques.

Patrice Darmon (Marseille) a présenté : « Hypoglycémies sévères et mortalité cardiovasculaire : quel lien ? »

La relation entre hypoglycémies sévères et mortalité cardiovasculaire est régulièrement évoquée. Est-ce une causalité, un marqueur de vulnérabilité ? Sachant que la metformine n'entraîne pas d'hypoglycémies, le traitement par SH donne une prévalence de 7%, de même que le DT2 insuliné depuis moins de 2 ans. Après 5 ans, on passe à 30% ! Pareil pour le DT1 de moins de 5 ans et on arrive à 50% pour le DT1 de plus de 15 ans (UK Hypoglycaemia Study Group. Diabetologia 2007).

Les hypoglycémies sévères ou jugées telles représentent 20000 admissions en France chaque année (données 2008) (Pornet C. et al. Diabetes Metab 2011 ; 37 : 152-61). Dans les essais sur le DT1 (groupe intervention intensive vs. traitement plus conventionnel), le RR d'hypoglycémies sévères passe de 19% à 62% ! Dans le DT2, les différents essais montrent une incidence multipliée par 2 (ADVANCE : 0.6% vs. 0.3%) à plus de 4 (UKPDS : 1.8% vs. 0.4%).

Paramètre :	AVC	coronaropathie	CVD	décès
Hypoglycémie modérée	1.92	1.76	2.21	2.70
Hypoglycémie sévère	1.64	1.63	2.26	2.18

Tableau

Or, la survenue d'hypoglycémies sévères est prédictive de mortalité ultérieure : RR 3.381 ($p = 0.005$) (McCoy et al. Diabetes Care 2012 ; 35 : 1897-901), comme d'événements CV de tous les types, y compris d'insuffisance cardiaque (Zhao et al. Diabetes Care 2012 ; 35 : 1126-32 et registre Medicare : Diabetes Care 2012 ; 34 : 1164-70) dans le DT2.

Dans ACCORD, les antécédents d'hypoglycémies sévères augmentent la mortalité de 4.1% à 6.9%. Dans VADT, elles comportent un RR de mortalité CV multiplié par 4 (ADA 2008). ADVANCE, ORIGIN donnent les mêmes proportions.

Les hypothèses mécanistiques ne manquent pas ; l'une est que les hypoglycémies sévères induisent des arythmies et des IDM, donc des morts subites. On évoque le « dead in bed syndrome » : par bradycardie, FA, TSV, « ectopies » atriales ou ventriculaires, TV/FV... Il a été montré que l'hypoglycémie allonge le QT (donc augmente la vulnérabilité rythmique du ventricule). Le mécanisme du rôle pathogène de l'hypoglycémie sévère est supposé assez bien compris : l'hypoglycémie entraîne une réponse sympatho-surrénale, laquelle induit une élévation de la fréquence cardiaque et un allongement de QTc, survenant sur un cœur vulnérable (anomalie des gènes codant pour les canaux ioniques Na ou K), pouvant aboutir à arythmies mortelles.

L'étude de Gill GV et al. (Diabetologia 2009 ; 52 : 42-5) chez 25 sujets avec DT1 a montré :

- *QT en hypoglycémie : 445 ms vs. 415 ($p = 0.037$),
- *ectopies ventriculaires : $n = 3$,
- *ectopies atriales : $n = 3$,
- *bradycardie sinusale : $n = 1$,
- *anomalies de l'onde p : $n = 1$.

L'étude de Stahn A et al (Diabetes Care 2014 ; 27 : 516-20) a exploré par Holter ECG et glycémique 42 patients avec un DT2 dont 30 sous insuline ou SH, avec antécédents CV. Parmi eux, 12 ont eu au cours du suivi des hypoglycémies sévères (≤ 3.1 mmol/l). Les hypoglycémies sont corrélées significativement à la survenue de doublets ventriculaires (RR X 7, $p = 0.024$) et de TV (RR X 10, $p = 0.017$).

Les hypoglycémies sévères pourraient être corrélées à la survenue d'IDM, mais les cas rapportés dans la littérature sont peu nombreux.

Les mécanismes par lesquels l'hypoglycémie est susceptible d'être délétère au plan CV sont nombreux (De Souza et al. Diabetes Care 2010,

Hanefeld M. et al. Cardiovascular Diabetology 2013 ; 12 : 135) : inflammation, dysfonction endothéliale, stimulation sympathique, anomalies de l'hémostase, athérosclérose... Dans les essais récents d'intervention (ACCORD, ORIGIN, ACCORD...), les hypoglycémies sévères sont plus délétères dans les groupes contrôles ! Ce qui sous-entend que ce n'est pas l'hypoglycémie (induite par le traitement), c'est le patient qui porte une susceptibilité particulière à l'hypoglycémie ! Reste à la comprendre et à la détecter ! Les éléments disponibles ne donnent pas une idée claire : par exemple, dans NICE-SUGAR (NEJM 2009 et 2012), la survenue d'hypoglycémies sévères en USIC prédit en effet une surmortalité, mais le délai médian du décès est de 7 à 8 jours ! Dans l'étude de Kolsborod et al. (JAMA 2009), l'hypoglycémie est corrélée à une surmortalité post-IDM, mais ce sur-risque était limité aux patients développant une hypoglycémie spontanément. L'hypoglycémie iatrogène sous insuline n'était pas associée à une surmortalité ! Ce qui reviendrait à dire que les hypoglycémies constituent un intégrateur de fragilité métabolique et rythmique voire plus généralement CV ! Une étude taiwanaise (Hsu PF et al. Diabetes Care 2013 ; 36 : 894-900) a étudié 77611 nouveaux DT2 entre 1998 et 2009. Elle a permis d'apparier : *500 patients avec hypoglycémie sévère et 2000 patients sans hypoglycémie, *1344 patients ayant eu une hypoglycémie modérée symptomatique à 5376 autres sans hypoglycémie. Le sur-risque (RR) CV a été le suivant (voir Tableau)

Les patients avec hypoglycémie différaient fortement sur bien des paramètres de ceux n'en ayant pas eu.

La méta-analyse de Goto A. et al. (BMJ 2013 347 : f4533, publiée le 30/06/2013) a permis de collecter et d'analyser les données de 6 études ayant concerné plus de 903000 patients avec DT2. Le critère analysé a été le risque CV en cas d'hypoglycémie sévère. Les deux essais prospectifs ont été ADVANCE (RR = 3.45, poids = 11.12% du total) et VADT (RR = 1.88, poids = 5.97% du total). Les essais rétrospectifs (4, soit 83% du total des patients) montrent un RR = 1.93. En totalisant, le RR ressort à 2.05 (IC95% : 1.74 – 2.42).

L'analyse des biais a indiqué que les comorbidités sévères ne permettent pas à elles seules d'expliquer l'association entre les hypoglycémies et les complications CV.

Conclusions du présentateur :

- *les hypoglycémies (sévères) sont la rançon d'un équilibre optimal,
- *les hypoglycémies induisent des arythmies cardiaques et pourraient être impliquées dans la physiologie du « dead in bed » syndrome,
- *les hypoglycémies pourraient précipiter la survenue d'un IDM ou d'un AVC,
- *la survenue d'une hypoglycémie sévère chez un patient DT2 prédit un excès de risque de décès,
- *cependant, il n'existe pas de preuve formelle d'un lien de causalité entre hypoglycémies sévères et surmortalité (notamment CV) chez le diabétique,
- *le lien entre hypoglycémies sévères et mortalité dans les études d'observation et d'intervention pourrait être le fait d'une plus grande « vulnérabilité »,
- *la stratégie thérapeutique de contrôle glycémique doit être individualisée avec un objectif intégrant à la fois le risque d'hypoglycémies et leurs conséquences, et le bénéfice de l'équilibre glycémique renforcé.

Notre opinion : résumer les inconvénients des hypoglycémies sévères à un zèle thérapeutique excusable et/ou à une fragilité imprévisible de certains patients est un peu court. Sur les connaissances actuelles, il faut au moins gérer sans excès les diabétiques en USIC, se méfier, chez les coronariens, des drogues induisant de manière connue des hypoglycémies (sulfamides, association sulfamide - gliptine), éduquer les diabétiques pour qu'ils ne s'exposent pas aux hypoglycémies (prises alimentaires régulières, éviter l'alcool, etc...). Sans oublier d'être vigilant sur le profil ionique des patients, une hypokaliémie pouvant aggraver les conséquences d'une hypoglycémie au plan rythmique.

Michel Komajda a présenté : « **Diabète et insuffisance cardiaque : les liaisons dangereuses ?** »

Le diabète est bien signalé dans les essais sur l'insuffisance cardiaque ; sa prévalence varie entre 12% et 42% (COMPANION) ; la moyenne des moyennes est entre 20 et 25%. Dans les registres de l'insuffisance cardiaque, elle varie de 19.2% (Framingham, 1999) à 33% (EHFS II, 2005). UKPDS a examiné l'incidence de l'IC en fonction de l'HbA1c : elle va de 2.3% (< 6.0%) à 11.9% (> 10.0%) (Stratton et al. BMJ 2000 ; 321 : 405). Quelle que soit la tranche d'âge, le diabétique est plus sujet à l'insuffisance cardiaque. Les paramètres corrélés sont, outre l'âge, la durée du diabète, l'insuffisance rénale (selon la fonction rénale), la durée du diabète, une cardiopathie ischémique, le traitement par l'insuline (l'insuline induit une rétention hydro-sodée). Pour chaque incrément d'un point de l'HbA1c, l'incidence de

l'IC augmente de 8% (Iribaren et al. Circulation 2001 ; 103 : 2668).

L'étude de Lind et al. (Lancet du 25/06/2011) montre une progression exponentielle du risque d'insuffisance cardiaque avec l'HbA1c, s'établissant à 3.98 pour un taux d'HbA1c > 10.5%, comparativement à ≤ 6.0%.

Le diabète augmente la mortalité de l'IC ; dans VALIANT, l'existence d'un diabète à l'inclusion double le risque d'IC, et l'émergence du diabète en cours de suivi en augmente le risque de 50% (Aguikar et al. Circulation 2004 ; 110 : 1572).

Pour l'IC non systolique (ICNS ou ICFSP), le risque d'admission ou de décès est augmenté de 26% par le diabète ($p < 0.0001$) (Komajda M. et al. Circulation HF 2011).

Quelles sont les implications thérapeutiques du diabète en présence de l'IC ?

Le contrôle glycémique a un impact : on observe une réduction de 16% des IC incidentes par point de pourcentage de réduction de l'HbA1c (Stratton et al. BMJ 2000 ; 321 : 405).

L'utilisation de metformine réduit la survenue de l'IC de près de 30%, et même 40% lorsqu'elle est associée à d'autres antidiabétiques (Eurich et al. Diabetes Care 2005). Ioanna Tzoulaki et al (BMJ 2009 ; 339 : b4731) ont suivi plus de 90000 diabétiques anglais entre 1990 et 2005. Des incidences plus élevées d'IC versus Met sont observées avec les SH de 1ère génération (RR 1.46, $p < 0.001$), de 2e génération (RR 1.30, $p < 0.001$) et avec la rosiglitazone. Les gliptazones (ou thiazolidines - diones), en raison d'un effet de rétention hydro-sodée, ont été contre-indiquées en cas d'IC ou d'antécédent d'IC (consensus AHA - ADA, Circulation 2003 ; 108 : 2941). Les deux gliptazones testées ont accru le risque d'IC : la rosiglitazone (RR = 2.18) et la pioglitazone (RR = 1.32). Les différentes analyses ont confirmé un effet de classe, avec des facteurs de risque : âge ≥ 60 ans, périmètre abdominal > 104, albuminurie/protéinurie, bêta-blocage. Par contre, pas de signal net sur les décès.

La prescription d'insuline augmente les décès en cas d'IC (Smooke et al. Ann Intern Med 2005 ; 149 : 168) : RR = 4.30 ! Mais dans une étude moderne, l'essai ORIGIN, sur la glargine vs. « soins classiques », les IC ont un peu baissé (-10%, NS) (NEJM 2012 ; 367 : 319-28).

L'essai SAVOR - TIMI 53 (Scirica BM et al. NEJM 2013) ont étudié la saxagliptine pour les événements CV. Le seul paramètre qui sépare le groupe témoin du groupe saxagliptine est la survenue d'insuffisance cardiaque : 3.5% vs. 2.8% (RR = 1.27, $p = 0.007$) à 2 ans. Mais cet excès ne survient que dans le groupe étant à l'inclusion dans le quartile supérieur du taux de BNP (10.9% vs. 8.9% d'admissions pour IC ($p = 0.024$) dans ce

groupe. Ce qui montre que ces patients ne sont pas dépourvus d'insuffisance cardiaque avant d'être traités par saxagliptine : une détection aurait été possible (échocardiographie, BNP...)

White W. et al (essai EXAMINE, NEJM 2013) ont étudié l'alogliptine après SCA : dans une analyse post-hoc, présentée à l'EASD 2013, il n'a été décelé aucun sur-risque d'admission pour IC ni de décès.

McMurray JJV et al. ont présenté l'étude VIVID (Vildagliptin in Ventricular Dysfunction Diabetes Trial), au Heart Failure Congress de l'ESC à Lisbonne en 2013, non encore publiée au moment de CODIA. Le critère principal a été le changement de FEVG (et d'autres paramètres) à 52 semaines, la FEVG d'inclusion étant 29.8%. A la fin du suivi, le VTDTV a augmenté de 17.08 ml sous Vildagliptine comparée au placebo ($p = 0.007$) et le VTSVG de 9.22 ml ($p = 0.062$) ; curieusement, l'effet sur la FEVG n'a pas été présenté et il ne fait pas de doute, sur la foi des rapports des volumes, qu'elle s'est plutôt aggravée. Mais il ne fallait pas trop enfoncer le sponsor ! D'autant qu'au plan des événements cliniques, il existe une tendance défavorable : 7 décès CV sous vildagliptine (5.5%) contre 4 (3.2%), 11 décès contre 4, mais pas de signal sur l'insuffisance cardiaque (23 contre 22). Or, cette étude a été faite avec les moyens médicaux modernes de lutte contre l'IC, ce qui a forcément dilué les effets délétères du produit.

Qu'en est-il du traitement de l'IC chez le diabétique ?

Les IEC sont bénéfiques dans l'IC que le patient soit diabétique ou non (Shekelle PG et al. JACC 2003 ; 41 : 1529 – 38) : la mortalité est réduite de 15 à 16%, avec un bénéfice plus ample chez l'homme. Les bêta-bloquants semblent plus efficaces chez le non diabétique mais les diabétiques en tirent bénéfice (méta-analyse de Deedwanaia PC et al. Am Heart J 2005 ; 149 : 159-67). Dans CHARM, le candésartan a été moins efficace chez les diabétiques ($p = 0.09$ pour l'interaction).

Qu'en est-il des IRM (inhibiteurs des récepteurs aux minéralo-corticoïdes) ? Dans EPHEJUS (Pitt B. et al NEJM 2003 ; 348 : 1309-21), l'éplérénone paraît moins efficace chez le diabétique, groupe pré-défini et donc bien analysé : le bénéfice n'y est pas significatif. Dans EMPHASIS (IC modérée), le bénéfice est cependant confirmé en cas de diabète et même diabète + réduction de la fonction rénale en dessous de 60 ml/mn (NEJM 2011) Pour l'ivabradine, dans l'essai clinique SHIFT (Lancet 2010), le produit est tout aussi efficace chez le diabétique.

*l'association diabète – IC est fréquente et associée à une morbi-mortalité élevée,

*la prise en charge du diabète chez l'IC a des spécificités (en particulier éviter les glitazones, interdites chez nous, mais la FDA les a autorisées !),

*la prise en charge de l'IC chez le diabétique est similaire au non diabétique,

*la sécurité d'emploi des nouvelles classes d'anti-diabétiques doit faire l'objet d'une attention particulière pour l'IC.

Notre opinion : Les signaux sur l'interaction des « gliptines » (ou IDDP-4), avec les pathologies cardiaques, sont pour l'instant très flatteurs et cela est à placer dans le contexte des signaux négatifs avec les sulfamides, surtout à doses élevées, et les signaux positifs avec la metformine mais sur des études très anciennes où les traitements modernes (IEC, sartans, statines...) n'étaient pas en usage. Regrettons qu'aucune simulation d'association metformine – IEC – statine n'ait été entreprise en utilisant les données pourtant nombreuses maintenant disponibles ! Pour le point précis de l'insuffisance cardiaque, on ne peut éviter de partir de la donnée de base : l'insuline provoque une rétention hydro-sodée. Tout ce qui lutte contre l'hyperinsulinisme ou ses effets est donc favorable au diabétique de type II (puisqu'on admet que dans le DT1, on ne fait que compenser ce qui manque). Dès lors, la restriction calorique et particulièrement en hydrates de carbone d'absorption rapide, est hautement bénéfique, d'autant que le poids va baisser aussi. Comme le signale Michel Komajda, l'élévation de l'HbA1c augmente le risque d'IC, ce qui est logique, puisque le corps réagit par une surproduction d'insuline. Et le thérapeute par un traitement plus lourd, pouvant comprendre un SH voire de l'insuline ! Le compromis idéal entre les inconvénients du traitement antidiabétique et ceux de l'hyperglycémie reste à trouver.

La session 1 de l'après-midi du 13 Février 2014 a porté sur « Ce qu'apporte la génétique au clinicien », sous la présidence de Michel Komajda et Michel Marre (Paris)

Philippe Froguel a traité : « **Dans le diabète** »

Après avoir parcouru les données actuelles, le Dr Froguel a conclu :

*les nouvelles méthodes génétiques permettent une caractérisation génétique des diabètes familiaux et améliorent leur prise en charge,

*le séquençage du génome et les cellules souches reprogrammées permettent d'avancer vers une véritable médecine personnalisée du diabète et de ses complications.

Conclusions du Pr Komajda :

UN DOUBLE MÉRITE DANS L'HTA



TEMERIT DUO

Néбиволол/Хидрохлоротиазиде

DENOMINATION DU MEDICAMENT : TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg, comprimé pelliculé. TEMERITDUO 5 mg/25 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE***, **FORME PHARMACEUTIQUE***, **DONNEES CLINIQUES***, **Indications thérapeutiques :** **TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de néбиволол et 12,5 mg d'hydrochlorothiazide. **TEMERITDUO 5 mg/25 mg :** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. TEMERITDUO 5 mg/25 mg est une association fixe indiquée chez les patients dont la pression artérielle est contrôlée par la prise concomitante de 5 mg de néбиволол et 25 mg d'hydrochlorothiazide. **Posologie et mode d'administration***, (CJTJ : 0,38 € - 0,41 €). La posologie est d'un comprimé par jour, de préférence au même moment de la journée. **Contre-indications :** Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de ce médicament listés dans la rubrique « Liste des excipients ». Hypersensibilité à d'autres substances dérivées des sulfamides (l'hydrochlorothiazide étant un médicament dérivé des sulfamides). Insuffisance hépatique ou altération de la fonction hépatique. Anurie, insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 ml/min). Insuffisance cardiaque aiguë, choc cardiogénique ou épisodes de décompensation de l'insuffisance cardiaque nécessitant un traitement inotrope intraveineux. Maladie du sinus incluant bloc sino-auriculaire, Blocs auriculo-ventriculaires des 2^{es} et 3^{es} degrés (non appareillés). Bradycardie (fréquence cardiaque < 60 battements par minute avant le début du traitement). Hypotension (pression artérielle systolique < 90 mmHg). Troubles circulatoires périphériques dans leurs formes sévères. Antécédents de bronchospasme et d'asthme bronchique, Phéochromocytome non traité, Acidose métabolique, Hypokaliémie réfractaire, hypercalcémie, hyponatrémie et hyperuricémie symptomatique. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi***, **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes**

d'interactions*. Grossesse et allaitement*. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*. Effets indésirables*. Surdosage*. **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES***. Propriétés pharmacodynamiques* : Classe pharmacothérapeutique : BETA-BLOQUANT, SELECTIF ET DIURETIQUES, code ATC : C07BB12. Propriétés pharmacocinétiques*. Données de sécurité préclinique*. **DONNEES PHARMACEUTIQUES***. Liste des excipients*. Incompatibilités*. Durée de conservation*. Précautions particulières de conservation*. Nature et contenu de l'emballage extérieur*. Précautions particulières d'élimination et de manipulation*. **TITULAIRE DE L'AMM :** MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A. 1, AVENUE DE LA GARE 1611 LUXEMBOURG LUXEMBOURG. **EXPLOITANT :** MENARINI FRANCE 1/7, rue du Jura Zone Sille - Wissous, 94150 RUNGIS. **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ :** Comprimés sous plaquettes thermoformées (PP/COC/PP/aluminium). TEMERITDUO 5 mg/12,5 mg : 393 976-9 ou 34009 393 976 9 6 ; 30 comprimés ; 393 977-5 ou 34009 393 977 5 7 ; 90 comprimés. TEMERITDUO 5 mg/25 mg : 393 978-1 ou 34009 393 978 1 8 ; 30 comprimés ; 393 979-8 ou 34009 393 979 8 6 ; 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION :** 27 mai 2009 / 30 novembre 2012. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE :** 01/08/2014 V1A. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. B/30 : 12,23 €. B/90 : 34,43 €. Remb. Sec. Soc. 65%. Coll.



* Pour une information complète, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site internet de l'ANSM sur www.ansm.sante.fr



LE PREMIER ROUND A ÉTÉ SUFFISAMMENT DIFFICILE. JE NE SOUHAITE PAS EN VIVRE UN SECOND.



▶ 4 ans d'expérience en France*

▶ En phase d'entretien :
La simplicité d'1 seule prise par jour** jusqu'à 12 mois***

Efient[®], en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu, c'est-à-dire :

- angor instable [AI],
 - infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [NSTEMI],
 - infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI],
- traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée.

EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel).
FORME ET PRÉSENTATION^(*): EFIENT[®] 10 mg comprimés pelliculés. **COMPOSITION**^(**): Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipients à effet notoire : lactose. **INDICATION** : Efient, en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérombotiques chez les patients adultes avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à-dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]) traités par une intervention coronaire 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). Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (voir rubriques « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). L'arrêt prématuré 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. Si 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. 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. Insuffisance rénale et insuffisance hépatique légère à modérée : pas d'ajustement posologique nécessaire mais expérience thérapeutique limitée. Contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère. Population pédiatrique : Aucune donnée disponible. CT : 176 €. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique

« Composition ». 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 SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS 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. *Risque de saignement associé au moment de l'administration de la dose de charge chez les patients NSTEMI*: Dans un essai clinique réalisé chez des patients NSTEMI (étude ACCOAST), pour lesquels une coronarographie était programmée dans les 2 à 48 heures après randomisation, une dose de charge de prasugrel administrée 4 heures en moyenne avant la coronarographie a augmenté le risque de saignement majeur et mineur péri-procédural comparé à une dose de charge de prasugrel administrée au moment de l'ICP. Par conséquent, chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie est effectuée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP (voir rubriques « Posologie et Mode d'administration »). 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 thiénopyridines. Purpura thrombocytopénique thrombotique ; des cas ont été rapportés avec Efient. **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**^(**): anticoagulants, clopidogrel, AINS, fibrinolytiques. **FERTILITÉ, 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

 **Efient**
prasugrel 10 mg
comprimé pelliculé

pendant l'allaitement. **EFFETS INDÉSIRABLES**^(**): Fréquents : anémie, hématome, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, éruption cutanée, ecchymose, hématurie, hématome au site de ponction vasculaire, hémorragie au site de ponction, contusion. Peu fréquents : hypersensibilité incluant angioedème, hémorragie oculaire, hémoptysie, hémorragie rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. Rares : thrombocytopénie, hématome 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 thermofonnées (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix : 52,86 € - Remb. Séc. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013 - EFIENT 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermofonnées (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agréé Collect. • **Date de dernière révision** : 18 décembre 2013. • Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>. • Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché: Eli Lilly Nederland BV, Grootslag 1-5, NL-3991 RA Houten, Pays-Bas. • LILLY FRANCE, 24 boulevard Vital Bouhot, CS 50004, 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 DAIICHI 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 € - 609 849 153 R.C.S. Nanterre. Daichi Sankyo France - Société par Actions Simplifiée au capital de 7 182 323 € - R.C.S. Nanterre 382 677 144. EFIENT 10mg_MLA_version2-levrier2014.

* Commercialisation depuis janvier 2010.

** 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. Chez les patients avec un AI/NSTEMI pour lesquels une coronarographie doit être réalisée dans les 48 heures après l'admission, la dose de charge doit être administrée uniquement au moment de l'ICP. Les patients sous Efient[®] doivent également prendre de l'acide acétylsalicylique tous les jours (dose de 75 mg à 325 mg).

*** A moins qu'un arrêt d'Efient[®] soit cliniquement indiqué.

