

RENDEZ-VOUS AUX 19^{ÈMES} ASSISES DU CNCH
21 ET 22 NOVEMBRE 2013

CARDIO H

CARDIO H

REVUE D'EXPRESSION DU COLLÈGE NATIONAL DES CARDIOLOGUES DES HÔPITAUX

Le CNCH se dote d'un nouveau site : www.cnch.eu

La cardiologie en Champagne-Ardenne

Guide pratique de l'European Heart Rhythm Association sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux (Partie 2)

Le DPC des médecins hospitaliers

Péricardite tuberculeuse : revue de la littérature

Les événements indésirables associés aux soins : par qui, quand, comment les déclarer ?

Le marché des médicaments à l'hôpital : entre évaluation et régulation

Compte rendu du congrès ESC 2013 Amsterdam



L'INSUFFISANCE CARDIAQUE AIGÜE TOUCHE PLUS QUE LE CŒUR. ^(1,2,3)

“L'insuffisance cardiaque aiguë est une décompensation.⁽¹⁾
Chaque épisode aggrave l'atteinte de la fonction cardiaque, entraînant
ainsi des lésions organiques multiples, telles que celle du rein,
avec augmentation de la mortalité.^(1,2,3)”

- (1) McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, et al. for ESC Committee for Practice Guidelines. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur Heart J*. 2012;33(14):1787-1847.
(2) Maytin M, Colucci WS. Cardioprotection: a new paradigm in the management of acute heart failure syndromes. *Am J Cardiol*. 2005;96(6A):26G-31G.
(3) Lee DS, Austin PC, Stukel TA, et al. "Dose-dependent" impact of recurrent cardiac events on mortality in patients with heart failure. *Am J Med*. 2009;122(2):162-169.

- 5** ■ **ÉDITORIAL**
- Ne tirez pas sur l'hôpital public. S. CATTAN (Le Raincy-Montfermeil)

- 9** ■ **LA VIE DU COLLÈGE**
- Brèves de Comptoir. M. HANSEN (Haguenau)
 - Le CNCH se dote d'un nouveau site : www.cnch.eu. P. LEDDET (Haguenau), P. GARCON (Paris)

- 12** ■ **LA CARDIOLOGIE DES RÉGIONS**
- La cardiologie en Champagne-Ardenne. B. MAILLER (Troyes)

- 16** ■ **LU POUR VOUS**
- Guide pratique de l'European Heart Rhythm Association sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux chez des patients atteints de FA non valvulaire. P. ATTALI (Strasbourg)

- 21** ■ **LA VIE DES SERVICES**
- Le DPC des médecins hospitaliers. O. NALLET (Le Raincy-Montfermeil)

- 24** ■ **MISE AU POINT**
- Péricardite tuberculeuse : revue de la littérature. Q. FISCHER, P. JOURDAIN (Pontoise)

- 31** ■ **CHRONIQUE JURIDIQUE**
- Les événements indésirables associés aux soins : par qui, quand, comment les déclarer ? J-M. CLÉMENT (LEH Paris)
 - Le marché des médicaments à l'hôpital : entre évaluation et régulation. M. AULOIS, M. BAUMEVIEILLE, I.GRIDCHYNA, C. PULON (Bordeaux)

- 41** ■ **COMPTE-RENDU DE CONGRÈS**
- ESC 2013 Amsterdam du 31 août au 4 septembre 2013. 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 cardiologues des Hôpitaux PSPH

Dr Patrick SCHIANO (Paris)

Représentant les cardiologues des Hôpitaux
militaires

Past Président

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Chargé des relations avec les Délégués
Régionaux

Présidents Honoraires

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

Dr Guy HANANIA (Nogent sur Marne)

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Jean-Pierre MONASSIER (Mulhouse)

Dr Claude BARNAY (Aix-en-Provence)

Trésorier

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Trésorier adjoint

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Organisation des assises

Dr Simon CATTAN (Montfermeil)

Dr Bernard LIVAREK (Versailles)

Dr Michel HANSEN (Haguenau)

Responsable DPC

Pr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Site internet

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)

Dr Philippe GARCON (St Joseph, Paris)

Recherche clinique

Dr Loïc BELLE (Annecy)

Dr Jean-Louis GEORGES (Versailles)

Conseiller permanent

Dr Francis FELLINGER (Paris)

Responsables groupes de réflexions

*Cardiologie interventionnelle

Dr Jean-Lou HIRSCH (Avignon)

Dr Franck ALBERT (Chartres)

Dr Michel PANSIERI (Avignon)

Représentant au GACI

Dr Jacques MONSEGU (Val de Grâce, Paris)

*Rythmologie

Dr Walid AMARA (Montfermeil)

Dr Jérôme TAIEB (Aix en Provence)

*Réadaptation

Dr Sonia CORONE (Bligny)

Dr Michel ROSS (Abreschviller)

*Insuffisance cardiaque et Cardiomyopathies

Dr Jean-Jacques DUJARDIN (Douai)

Dr Patrick JOURDAIN (Pontoise)

Dr Jean François AUPETIT (St Joseph, Lyon)

*Urgences et USIC

Dr Xavier MARCAGGI (Vichy)

Dr Jean Pierre SAAL (IMM, Paris)

Dr Stéphane ANDRIEU (Avignon)

*Imagerie non invasive

Dr Clément CHARBONNEL (Versailles)

Dr Pierre LEDDET (Haguenau)



**Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux**

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

Procoralan®

Ivabradine

Insuffisance cardiaque chronique

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

(Indication non remboursable à la date du 01/07/2013 - demande d'admission à l'étude).

Maladie coronaire

Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal :

- chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants (Indication remboursable à 65 %),
- ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm (Indication non remboursable).

PROCORALAN 5 mg : comprimés pelliculés sécables. **PROCORALAN 7,5 mg** : comprimés pelliculés. **Composition** : Ivabradine 5 mg ou 7,5 mg. EEN : lactose. **Indications** : Traitement de la maladie coronaire ; Traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal. L'ivabradine est indiquée : - chez les adultes présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants, - ou en association aux bêtabloquants chez des patients insuffisamment contrôlés par une dose optimale de bêtabloquants, et dont la fréquence cardiaque reste supérieure à 60 bpm. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : L'ivabradine est indiquée dans le traitement de l'insuffisance cardiaque chronique de classe NYHA II à IV avec dysfonction systolique, chez les patients en rythme sinusal et dont la fréquence cardiaque est supérieure ou égale à 75 bpm, en association au traitement standard comprenant les bêtabloquants ou en cas de contre-indication ou d'intolérance aux bêtabloquants. **Posologie et mode d'administration** * : **Traitement de la maladie coronaire** : la posologie initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j par voie orale, une prise le matin et une le soir au cours des repas. Après 3 à 4 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j, selon réponse thérapeutique. Si la fréquence cardiaque (FC) de repos descend en dessous de 50 bpm ou si symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée en sachant qu'une posologie de 2,5 mg 2 fois/j peut être envisagée. Le traitement doit être interrompu si la FC reste < 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. **Traitement de l'insuffisance cardiaque chronique** : instaurer traitement uniquement chez les insuffisants cardiaques stables. La poso. initiale recommandée est de 5 mg d'ivabradine 2 fois/j. Après 2 semaines de traitement, la poso. peut être augmentée à 7,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, ou diminuée à 2,5 mg 2 fois/j si FC de repos persiste en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie. Si la FC est comprise entre 50 et 60 bpm, la poso. de 5 mg 2 fois/j peut être maintenue. Si, durant le traitement, la FC de repos descend de façon persistante en dessous de 50 bpm ou en cas de symptômes liés à la bradycardie, la dose doit être diminuée à la poso. inférieure. Si la FC de repos persiste au-dessus de 60 bpm, la poso. peut être augmentée à la poso. supérieure. Le traitement doit être interrompu si la FC reste inférieure à 50 bpm ou si les symptômes liés à la bradycardie persistent. Instaurer le traitement à 2,5 mg 2 fois/j chez le sujet âgé de 75 ans et plus. Utiliser avec précaution chez l'insuffisant hépatique modéré et l'insuffisant rénal si $Cl_{Cr} < 15$ ml/min. Pas de données disponibles chez les enfants de moins de 18 ans. CTJ : 1,67 €. **Contre-indications** : Hypersensibilité connue à la substance active ou à l'un des excipients ; Fréquence cardiaque de repos < 60 bpm avant le traitement ; Choc cardiogénique ; Infarctus aigu du myocarde ; Hypotension sévère (< 90/50 mmHg) ; Insuffisance hépatique sévère ; Maladie du sinus (+ sick sinus syndrome) ; Bloc sino-auriculaire ; Insuffisance cardiaque instable ou aiguë ; Patient pacemaker-dépendant (fréquence cardiaque exclusivement imposée par le pacemaker) ; Angor instable ; Bloc auriculo-ventriculaire du 3^e degré (BAV III) ; Association à des inhibiteurs puissants du cytochrome P450 3A4 tels que les antifongiques azolés (kétoconazole, itraconazole), les antibiotiques de la famille des macrolides (clarithromycine, érythromycine per os, josamycine, tétracycline), les inhibiteurs de protéases (nelfinavir, ritonavir) ou la néfazodone ; Grossesse, allaitement. **Mises en garde et précautions d'emploi** * : arythmies cardiaques ; patients avec BAV du 2^e degré ; patients présentant une bradycardie ; Assoc. avec inhibiteurs calciques réduisant la FC (vérapamil/diltiazem) ; Insuffisance cardiaque doit être stabilisée avant d'envisager un traitement avec l'ivabradine ; insuffisants cardiaques de classe NYHA IV ; AVC ; fonction visuelle ; patients hypotendus ; fibrillations auriculaires ; patients présentant un QT long congénital ou traités par des médicaments allongeant le QT ; patients hypertendus nécessitant une modification de leur traitement antihypertenseur ; contenu du lactose. **Interactions** * : Assoc. contre-indiquée ; inhibiteurs puissants du CYP3A4. Assoc. déconseillée : inhibiteurs modérés du CYP3A4 : diltiazem/verapamil ; Médicament allongeant le QT. Assoc. nécessitant des précautions d'emploi : diurétiques hypokaliémants (thiazidiques et de l'anse) ; autres inhibiteurs modérés du CYP3A4 ; Jus de pamplemousse ; Inducteurs du CYP3A4. **Grossesse et allait.** * : Contre-indiqués. **Conduite et utilisation de machines** * : prise en compte de possibles phosphénies. **Effets indésirables** * : Très fréquent : Phosphénies ; Fréquent : Bradycardie, BAV I - allongement de l'intervalle PQ à l'ECG, extrasystoles ventriculaires, vision trouble, céphalées, sensations vertigineuses ; pression artérielle non contrôlée ; Peu fréquent : Hyperuricémie, éosinophilie, syncope, vertiges, palpitations, extrasystoles supraventriculaires, hypotension, dyspnée, nausées, constipation, diarrhée, angioedème, rash, crampes musculaires, asthénie, fatigue, élévation de la créatininémie, allongement de l'intervalle QT à l'ECG ; Rare : érythème, prurit, urticaire, malaise ; Très rare : Fibrillation auriculaire ; BAV du 2^e et du 3^e degré ; maladie du sinus. **Propriétés** * : ATC : C01EB17. L'ivabradine agit en réduisant uniquement la fréq. cardiaque par inhibition sélective et spécifique du courant pacemaker I_f qui contrôle la dépolarisation diastolique spontanée au niveau du nœud sinusal et régule la fréquence cardiaque. **Prescription et délivrance** : Liste I. **Procoralan 5 mg** : 34009 371 676 2 8, EU/1/05/316/003 (56 cp) ; 52,36 € - 34009 567 208 1 1, EU/1/05/316/006 (100 cp, modèle hosp.). **Procoralan 7,5 mg** : 34009 371 679 1 8, EU/1/05/316/010 (56 cp) ; 52,36 € - 34009 567 209 8 9, EU/1/05/316/013 (100 cp, modèle hosp.). Collect. Remb. Séc. soc 65 % dans le traitement symptomatique de l'angor stable chronique chez l'adulte coronarien en rythme sinusal présentant une intolérance ou une contre-indication aux bêtabloquants. (demande d'admission à l'étude). **Info. méd.** : Biopharma - 35 rue de Verdun 92284 Suresnes Cedex - Tél. 01 55 72 60 00. **Titulaire/Exploitant** : Les Laboratoires Servier - 50, rue Carnot - 92284 Suresnes Cedex. **AMM du 25/10/2005, rév. 10/2012**. 13 PA 5024 FF VI.

* Pour une information complète, consulter le RCP disponible sur le site Internet de l'EMA.



2 prises par jour
1 prise le matin + 1 prise le soir

La posologie initiale est de 5 mg 2x/jour, elle peut être adaptée en fonction de la réponse thérapeutique, cf. § posologie et mode d'administration du RCP.

Directeur de la publication
Simon CATTAN

Directeur de la rédaction
Jean-Jacques DUJARDIN

Rédacteur adjoint
Pierre LEDDET

Congrès internationaux
André MARQUAND

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

Comité Scientifique
Claude BARNAY,
Nicolas DANCHIN,
Alain DIBIE,
Jean-François AUPETIT
Francis FELLINGER,
Albert HAGEGE,
Robert HAÏAT,
Guy HANANIA,
Salem KACET,
Khalifé KHALIFE,
Yves JUILLIERE,
Jean-Pierre MONASSIER,
Jacques MONSEGU



Édité par :
L'Européenne d'éditions®

Régie publicitaire :
RÉGIMEDIA S.A.



REGIMEDIA

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

Ne tirez pas sur l'hôpital public



Dr Simon CATTAN

Faudra-t-il rappeler que l'hôpital public est la seule structure, en France, à assurer les missions essentielles de service public à savoir : accessibilité aux soins, maillage Territorial national, permanence des soins, non sélection des pathologies traitées, soins de recours et de proximité ?

Le CNCH est la seule structure à défendre « es qualité » la cardiologie publique dans les CH, les ESPIC et les hôpitaux militaires. Il est à la fois une collégiale et un syndicat (par la convention qui le lit au SNAM). Le CNCH est présent pour défendre les intérêts des Cardiologues et de leur outil de travail et promouvoir les échanges scientifiques.

Nous avons toutefois quelques inquiétudes concernant l'avenir et notamment :

- La politique tarifaire : si le principe de la convergence tarifaire a été abandonné, il s'est substitué à une baisse des tarifs des GHS alors que les tarifs de GHS de cardiologie à l'hôpital public, restent inférieurs aux tarifs des GHS du privé.

- Le Premier Ministre a annoncé l'ouverture d'un CET pénibilité, mais il semblerait que les PH ne soient pas concernés par le CET pénibilité. De qui se moque-t-on ?

Ce sont les PH qui assurent avec une rémunération indécente la permanence des soins dans des conditions difficiles. Quelle profession accepterait de travailler à ce niveau de rémunération en ce qui concerne les gardes et astreintes ? La contrainte de la PDS est d'autant plus forte que la démographie cardiologique diminue et nous avons de très vives inquiétudes dans ce domaine.

- Le DPC est une usine à gaz dont nous avons du mal à comprendre la finalité. Nous espérons qu'au cours de l'année 2014 la mission IGAS sur le DPC réclamée par la Ministre, permettra d'assouplir les modalités du DPC.

Le CNCH restera toujours très attaché à la défense de la cardiologie dans nos structures.

Ceci ne peut se faire qu'avec la participation active de tous ses membres.

Rappelons les données du livre du CNCH. Nous représentons 50 % de l'activité hospitalière cardiologique, près de 2300 cardiologues travaillent dans nos établissements dont 1500 PH temps plein et 60 % des patients admis pour STEMI le sont dans des hôpitaux du CNCH.

A tous très bonnes assises CNCH 2013...

A suivre également sur www.cnch.eu.

Simon CATTAN
Président du CNCH
Directeur de la Publication

19^{es} Assises

du Collège National
des Cardiologues
des Hôpitaux

PROGRAMME PRÉLIMINAIRE

jeudi 21 et vendredi 22
novembre 2013

Hôtel Pullman Paris Montparnasse
PARIS



www.cnch.eu

	MODIGLIANI	VAN DORSEN	CHAGALL
8h00-8h30	Accueil participants		
8h30-9h30		Réunion CNCH IDF	Réunion des Délégués régionaux
9h30-10h45	Ouverture + Vie des Services 1		
10h45-11h15	Pause café sur l'exposition		
11h15-12h45	Symposium Servier Biomédecine		
12h45-13h45		Jeunes Médecins	Jeunes Médecins
13h45-14h15	Pause café sur l'exposition		
14h15-15h45	Groupe Rythmologie	Jeunes RCP/ICM	Groupe Imagerie
15h45-16h15	Pause café sur l'exposition		
16h15-17h45	Groupe IC	Groupe Cardio-Interventionnelle	Master Travail FFC
17h45-18h00	Table ronde		
18h00-18h15	Allocutions des Présidents CNCH, SFC, FFC		
18h15-18h30	Remise des Prix		
18h30	Cocktail de l'Ambit sur l'exposition		

	MODIGLIANI	VAN DORSEN	CHAGALL
8h00-8h30	Accueil participants		
8h30-10h00		Session Recherche	Groupe USC
10h00-11h00		Atelier The Medicines Company	Groupe Réadaptation cardiaque
11h00-11h30	Pause café sur l'exposition		
11h30-12h00	Symposium Servier		
12h00-13h00		Jeunes Médecins	Jeunes Médecins
13h00-14h15	Pause café sur l'exposition		
14h15-16h00	Vie des Services 2 + Clôture		

8h00-10h00 : SESSION RECHERCHE *Salle VAN DORSEN*
 Modérateurs : J.-J. Georges - Versailles ; L. Belle - Arvey
 - Protocole stratège SAS à l'ICM P. SOUAMI - Paris
 - Protocole TOM à coronaires saines P. LEDDET - Haguenau
 - Protocole de rythme R. AMARA - Montfermeil ; J. TAEB - Aix-en-Provence
 - Ray-act - news J.-L. GEORGES - Versailles

8h00-10h00 : GROUPE USC *Salle CHAGALL*
Le syndrome cardio rénal
 Modérateurs : X. MARCANGI - Nancy ; S. ANDREU - Argenau
 - Définition épidémiologie et physiopathologie des syndromes cardio rénaux D. ANGLEWART - Zurich
 - Le traitement médical classique dans le syndrome cardio rénal B. SOMMERE - Clermont-Ferrand
 - Place de l'ultrafiltration R. CHALD - Montpellier
 - Expérience d'un centre de cardio réanimation M. LEDWARD - Paris

10h00-11h00 : ATELIER THE MEDICINES COMPANY *Salle VAN DORSEN*
 Syndromes coronaires aigus ST+ et angiosplastique primaire : quelles évolutions pour nos pratiques ?
 - Les questions difficiles en angioplastie primaire : Angioplastie primaire chez les patients sous anticoagulants (NACO, AVK) THE MEDICINES COMPANY
 Anticoagulants injectables en angioplastie primaire en pratique
 - Stratégie anti-thrombotique du pré-hospitalier à la cardiologie pour les SCA ST+ : leçons des études récentes
 - Le « Remède conditionning » Pourquoi s'en priver ?

8h00-11h00 : GROUPE RÉADAPTATION CARDIAQUE *Salle CHAGALL*
 Modérateur : M. ROSS - Strasbourg
 - Le coronarien peut-il faire du sport ? B. FAVY - Mantes-la-Jolie
 - Cœur et tabac ce que le cardiologue réadaptateur doit savoir B. PEPPER - Metz
 - Évaluation de l'effort par la mesure de la consommation d'oxygène, application pratique aux cardiopathies congénitales S. COWINE - Bègles

11h00-12h00 : SYMPOSIUM BOEHRINGER *Salle MODIGLIANI*
Prévention des AVC ischémiques et hémorragiques secondaires à la FA
 Modérateurs : J. TAEB - Aix-en-Provence ; P. BUI - La Rochelle
 - Anticoagulation et ablation R. AMARA - Montfermeil
 - Anticoagulation et cardioversion P. MAUD - Rennes
 - Consensus d'experts autour de la FA du sujet âgé D. HANON - Paris

13h00-14h00 : DÉJEUNER-DÉBAT ASTRAZEMICA *Salle VAN DORSEN*
Choix de l'antiagrégant plaquettaire aux différentes étapes du Syndrome Coronaire Aigu : les enjeux de demain
 Modérateurs : B. LARSEN - Versailles ; P. BARRAGAN - Orléans
 - Phase pré-hospitalière : quel traitement pour quels patients ? D. SAURY - Arvey
 - Les premières heures de la prise en charge en image P. BARRAGAN - Orléans ; D. SAURY - Arvey
 - Cardioprotection au-delà de la phase aigüe : les antiagrégants ont-ils tous équivalents ? P. BARRAGAN - Orléans

13h00-14h00 : DÉJEUNER-DÉBAT NOVARTIS *Salle CHAGALL*
Insuffisance cardiaque aigüe : état des lieux en 2013
 Modérateur : J. TAEB - Aix-en-Provence

14h15-16h00 : VIE DES SERVICES 2 *Salle MODIGLIANI*
 - Nouvelle technique de reperméabilisation dans l'antégrade des montants sténosés Y. RAVAT - Aix-en-Provence
 - Prégel de 16h réducteur dans l'insuffisance cardiaque P. JOURDAN - Pontaux
 - Comment je crée un geste PH financé par l'activité externe ? L. BELLE - Arvey
 - MPO CONSULT et rhythm, expérience pilote J. TAEB - Aix-en-Provence

8h30-9h30 : RÉUNION CNCH IDF *Salle VAN DORSEN*
8h30-9h30 : RÉUNION DES DÉLÉGUÉS RÉGIONAUX *Salle CHAGALL*
9h30-10h45 : VIE DES SERVICES 1 *Salle MODIGLIANI*
 - Un centre d'excellence d'HTA dans un Hôpital CNCH T. DENVILLE - Dinard
 - Présentation du site internet du CNCH P. LEDDET - Haguenau ; F. GARON - Paris
 - Le OPC des PH R. SIVARD - Paris
 - D'Épidémiologie des cardiopathies R. SIVARD - Paris

11h15-12h45 : SYMPOSIUM SERVIER BIOPHARMA *Salle MODIGLIANI*
 Modérateurs : J. TAEB - Aix-en-Provence ; J.-P. COLLET - Paris

12h45-13h45 : DÉJEUNER-DÉBAT BAYER *Salle VAN DORSEN*
Avancées thérapeutiques dans la prise en charge du risque Thrombotique
 Modérateurs : S. CATTAN - Montfermeil ; J.-P. COLLET - Paris
 - Prise en charge du risque thrombotique dans la FA et la MTEV : intérêt du rivaroxaban E. BRASSAS - Paris
 - Prévention secondaire des syndromes coronaires aigus : les enseignements de l'étude ATLAS ACS 2-TIMI 51 J.-P. COLLET - Paris
 - Aspirine et prévention cardiovasculaire : peut-on encore attendre des nouveautés ? P. HENRY - Paris

13h00-14h00 : DÉJEUNER-DÉBAT MEDTRONIC *Salle CHAGALL*
Déclaration Révisée
 - HTA résistante et SMS S. FROMENTIN - Montréal
 - Développer une unité de prise en charge d'hypertension E. BRASSAS - Paris
 - Équipe pluridisciplinaire
 - Protocole de sélection et de suivi des patients
 - Recommandations existantes
 - 6 ans d'expérience clinique avec le système de Déclaration Révisée
 - Symplicité

14h15-15h45 : GROUPE DE RYTHMOLOGIE *Salle MODIGLIANI*
Les catastrophes en rythmologie : cas pratiques et gestion
 Modérateurs : W. AMARA - Montfermeil ; J. TAEB - Aix-en-Provence
 - Une complication en ablation : hémorragie du scapula - Une fatalité ? S.-S. ALIN - Monaco
 - Une complication en ablation cardiaque : une anode dans le VD S. FROMENTIN - Montréal
 - Une complication en ablation : une anode dans le ventricule gauche M. GOULAR - Argenteuil
 - Une complication liée au traitement anticoagulant J. TAEB - Aix-en-Provence
 - ICM des cas présentés S. CHÉSSOUX - Argenau
 - Comment prévenir et gérer les complications : les messages du Sou Médical - groupe MACSF C. GAULTIER - La Délivrance

14h15-15h45 : ATELIER INSPIREM *Salle VAN DORSEN*
La gestion du thrombus coronarien
 Modérateurs : J.-P. MCNAGGER - Mulhouse ; S. CATTAN - Montfermeil
 - Étude Modar : Résultats à 1 C. SPRUZZING - Paris
 - Évaluation de la charge thrombotique en OCT N. AMMEL - Marseille
 - Thromboaspiration : utile ou inutile E. STEE - Paris
 - Le monitoring du segment ST dans l'infarctus MAR L. BELLE - Arvey

14h15-15h45 : GROUPE IMAGERIE NON INVASIVE *Salle CHAGALL*
Imagerie non invasive de la maladie coronarienne
 Modérateurs : J. COTRIM - Paris ; F. GARON - Paris
 - De l'intérêt de chercher les coronaires en échocardiographie P. GARCON - Paris
 - Taki-Tsabo et cardiopathie ischémique. Apport de l'analyse du flux dans l'IVA P. BERNARD - Compiègne
 - L'IRM cardiaque de la cardiopathie ischémique pour les héritiers N. FEHREZ - Nancy
 - RM de stress K. BARBU - Paris

16h15-17h45 : GROUPE INSUFFISANCE CARDIAQUE *Salle MODIGLIANI*
 - Insuffisance Cardiaque à FEVG préserré - Du Présent IF à l'IF de l'avenir B. JONCKAÏ - Paris
 - Coronarite J.-P. APPEL - Lyon
 - Pourquoi ne pas utiliser le dérivé dans l'IC Y. JULIÈRE - Nancy
 - Insuffisance Cardiaque et Télémonitoring au Télémonitoring P. JOURDAN - Pontaux
 - Prévalence du Syndrome de Takotsubo : données d'ISSE11 J.-J. BLUMON - Douai

16h15-17h45 : GROUPE CARDIOLOGIE INTERVENTIONNELLE *Salle VAN DORSEN*
État de l'art du tronc commun
 Modérateurs : F. ALBERT - Chartres ; J.-L. WISCH - Argenau
 - Cas clinique et bilan du tronc commun G. RANGÉ - Chartres
 - Intérêt de l'OCT versus l'IVUS C. TOULLETT - La Rochelle
 - Intérêt de la FFR S. CATTAN - Montfermeil
 - Quels patients stent ? Indication et spécificité M. FANGER - Argenau
 - Quels patients stent ? Indication et spécificité M. ENBAUGH - Institut Mutualité Montsouris
 - Take Home Message J.-P. MCNAGGER - Mulhouse

16h15-17h00 : ATELIER TOSHIBA *Salle CHAGALL*
TOSHIBA
 Leading Innovation 19
17h00-17h45 : ATELIER BIOTRONIK *Salle CHAGALL*
BIOTRONIK
 Cardiac Care

17h45-18h00 : TABLE RONDE *Salle MODIGLIANI*
Quel hôpital public demain ? Financement, gouvernance et statut des médecins

18h00-18h15 : ALLOCUTIONS DES PRÉSIDENTS CNCH, SFC, FFC *Salle MODIGLIANI*
18h15-18h30 : REMISE DES PRIX *Salle MODIGLIANI*

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
 21 et 22 novembre 2013

LIEU DE L'EXPOSITION
 Grand Foyer

SITE INTERNET DE LA CONFÉRENCE
www.cnch.eu



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
eusc-cnch@europa-organisation.com

300€ TTC jusqu'au 18 octobre 2013 - 350€ TTC à partir du 19 octobre 2013
 Bulletin d'inscription à télécharger sur le site internet des Assises du CNCH : www.cnch.eu

FMC (Formation Médicale Continue)
 L'ensemble du congrès les 19es Assises du Collège National des Cardiologues des Hôpitaux est valant au titre de la FMC, sur la base de 2 crédits par demi-journée de présence, soit un total de 8 crédits de catégorie 1.

TRANSPORTEURS OFFICIELS

Air France : 19343AF
 Code identifiant : **AIRFRANCE KLM**
 Valable du 16/11/2013 au 27/11/2013
 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=19343AF>



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.



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



BRILIQUE™
ticagrelor
Quand les preuves prennent vie

En association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités 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. **DONNÉES CLINIQUES : INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : Brilique en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS) est indiqué dans la prévention des événements athéro-thrombotiques chez les patients adultes ayant un syndrome coronaire aigu (angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST [AI/NSTEMI] ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST [STEMI]), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) ou un pontage aorto-coronaire (PAC). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : Voie Orale. 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) à une dose d'entretien de 75 à 150 mg par jour (sauf contre-indication spécifique). Un traitement d'une durée allant jusqu'à 12 mois est recommandé, à moins qu'un arrêt de Brilique soit cliniquement indiqué. Chez les patients ayant un syndrome coronaire aigu (SCA), l'arrêt 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** : Patients âgés, patients présentant une insuffisance hépatique et patients présentant une insuffisance rénale. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez le sujet âgé, en cas d'insuffisance hépatique légère et d'insuffisance rénale. Le traitement par Brilique est : - Contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée à sévère. - Non recommandé chez les patients en hémodialyse. **Paliers thérapeutiques** : 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 Euros. **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, érythromycine, rifabutine et itraconazole) est contre-indiquée, en raison du fait qu'elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrelor (cf rubriques Mises en garde spéciales et interactions). **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI*** : Risque de saignement. L'utilisation de Brilique chez les patients ayant un risque hémorragique accru doit être évitée 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 Holter 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 souffrant de troubles 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 prudence 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. Émissions de la cochléine : Le taux de cochléine peut augmenter pendant le traitement avec Brilique. La fonction rénale doit être évaluée après un mois puis régulièrement, avec une attention particulière pour les patients > 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'acidité urinaire : La prudence s'impose lorsque le ticagrelor est administré aux patients ayant un antécédent d'hyperurémie ou de goutte. L'utilisation de ticagrelor chez les patients avec une néphropathie urémique est déconseillée. Autres : Associations contre-indiquées : - Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique) : kétoconazole, claritromycine, rifabutine, rifamazine, itraconazole. Associations non recommandées : - Avec une forte dose d'entretien d'AAS (> 300 mg/j). - Avec les inhibiteurs puissants du CYP3A4 (diminution possible de l'exposition et de l'efficacité de Brilique) : rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital. - Avec les substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite : cyclosporine, 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) : vérapamil, quinidine, ciclosporine. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS*** : Effets d'autres médicaments sur Brilique : Médicaments métabolisés par le CYP3A4 (inhibiteurs du CYP3A4) : Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (kétoconazole, claritromycine, rifabutine et itraconazole) : administration concomitante avec Brilique contre-indiquée (risque d'augmentation importante de l'exposition à Brilique). Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (diltiazem, érythromycine, aprepitant, arifonovone et itraconazole) peuvent être co-administrés avec Brilique. Inducteurs du CYP3A4 : L'administration concomitante d'inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine et phénobarbital) avec Brilique peut diminuer l'exposition et l'efficacité du ticagrelor. Autres : Si cliniquement indiqués, les médicaments à l'arrêt : hémostase (héparine, énoxaparine, AAS ou desmopressine) ou les inhibiteurs puissants de la P-gp (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 : L'administration concomitante de Brilique avec des doses de simvastatine ou de lovastatine supérieures à 40 mg n'est pas recommandée. Un effet similaire sur les autres statines métabolisées par le CYP3A4 ne peut pas être exclu. Une administration concomitante de Brilique et de substrats du CYP3A4 à marge thérapeutique étroite (par exemple cyclosporine ou des alcaloïdes de l'ergot de seigle) n'est pas recommandée. Substrats de la P-glycoprotéine (P-gp) : Une surveillance clinique et/ou biologique appropriée est recommandée lors de l'administration concomitante de Brilique avec des médicaments substrats de la P-gp à marge thérapeutique étroite (cyclosporine, ciclosporine). Autres traitements concomitants : Brilique doit être administré avec prudence en cas d'association : - Avec les médicaments connus pour induire une bradycardie. - Avec les médicaments affectant l'hémostase : héparine, énoxaparine, AAS, desmopressine. - Avec les ISRS (paroxétine, sertraline, citalopram) : augmentation du risque de saignement. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT*** : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive efficace pendant le traitement par Brilique. Brilique n'est pas recommandé pendant la grossesse. La décision d'arrêter/continuer l'allaitement ou d'arrêter/continuer le traitement doit être prise en prenant en compte les bénéfices de l'allaitement pour l'enfant et les bénéfices du traitement pour la mère. **EFFETS INDÉSIRABLES*** : Au cours de la surveillance lors des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) sont : dyspnée et épistaxis, hémorragie gastro-intestinale, saignement sous-cutané ou dermatique, confusion, hémorragie au site de procédure. Les autres effets indésirables rapportés sont : - Peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$) : hémorragie intracranienne, écoulement, hémorragie cutanée, hémorragie oculaire, hémorragie, hémorragie épineuse, hémorragie, hémorragie au site de procédure, hémorragie hémorroïdaire, gastrite, hémorragie orale, anevrisme, diarrhée, douleur abdominale, nausée, dyspepsie, éruption cutanée, prurit, saignement des voies urinaires, saignement vaginal, hémorragie post-procédurale, hypersensibilité incluant angio-œdème. - Rare ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$) : hyperurémie, confusion, parésie, hémorragie de l'oreille, vertige, hémorragie rétrobulbaire, constipation, hématurie, augmentation de la créatinémie, hémorragie au niveau d'une plaie, hémorragie d'origine traumatique. Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sous ticagrelor sont la dyspnée, les confusions et les épistaxis, et ces événements sont survenus avec une fréquence plus élevée que dans le groupe traité par le clopidogrel. **Description d'effets indésirables sélectionnés** : Saignements : Dans l'étude PLATO, la fréquence de survenue des saignements : - majeurs (saignement de la proctode, 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 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 totaux ou englobant le pronostic vital chez les malades non pontés, mais les saignements + Total Majeurs + étaient plus fréquents avec le ticagrelor. L'organe le plus touché par les saignements en rapport avec une procédure, d'autant que saignements d'arrêt de traitement liés à ces saignements sont survenus sous Brilique que sous clopidogrel. Saignement intracranien : Il y a plus de saignements intracrâniens non reliés à une procédure dans le groupe ticagrelor que dans le groupe clopidogrel. Il n'y a pas de différence sur la létalité des hémorragies fatales. Dyspnée : La plupart des événements indésirables de type dyspnée étaient des épisodes uniques survenant peu de temps après le début du traitement. Le ticagrelor doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant des antécédents d'asthme et/ou de BPCO en raison du risque de survenue de dyspnée non grave et grave. **SURDOSAGE*** : **DONNÉES PHARMACOLOGIQUES*** : Propriétés pharmacodynamiques : Classe pharmacothérapeutique : inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire autres que l'héparine. Code ATC : B01AC24. **PROPRIÉTÉS PHARMACOCINÉTIQUES*** : **DONNÉES DE SÉCURITÉ PRÉCLINIQUE*** : **DONNÉES PHARMACOCINÉTIQUES*** : Durée de conservation : 3 ans. **PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION** : Plus de conditions de conservation particulières. **PRÉSENTATION ET NUMÉROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE-CLASSIFICATION EN MATIÈRE DE DELIVRANCE** : Liste 1. Code CP 34039-406 874 15 : 60 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée PVC/PVC/Alu (avec symboles Lune/Soleil). Prix 75,78 Euros. Collected Fund. Sec. Soc à 65%. Code CP 34039-578 940 09 : 100x1 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée en dose unitaire PVC/PVC/Alu. TITULAIRE DE L'AMM : AstraZeneca - AB S-151 85 Södertälje Suède. **EXPLOITANT** : AstraZeneca - 1, Place Renard 92644 Rueil-Malmaison Cedex. **NUMÉRO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : EU/1/0/065/001-006. * 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 RÉVISION** : BRILIQUE 90mg/ML/5.1112.1]

AstraZeneca



Brèves de comptoir Enfin, tout va mieux, depuis la parution de notre dernière revue : j'en ai rêvé mais personne ne l'a fait !



Dr Michel HANSEN

Dr Michel HANSEN

D'un pacte à l'autre, le vertige de la nouvelle réforme de notre système de santé :

Depuis le début de l'automne 2012 une « réunionite aigue » sans précédent en rythme et en nombre de participants dans le cadre du pacte de confiance (Mission E. COUTY) a conduit (pour l'instant) au décret sur les nouvelles attributions de la CME ainsi qu'à la réactivation des commissions paritaires statutaires. Ces nouvelles attributions sont significatives avec consultation, en lieu et place d'informations, sur tous les points importants. Il est à noter que dans ce décret, figure un chapitre sur les fusions d'établissements de santé, ce qui ne peut pas être anecdotique. Pour le reste :

- attribution des Présidents de CME,
- rapport avec la Direction Générale,
- devenir des Pôles, ...

il faudra attendre la nouvelle concertation (nouvelle réunionite aigue !) de la stratégie nationale de santé qui devrait (?) voir le jour fin 2014.

Une satisfaction partielle doit être donnée à l'annonce de l'arrêt du DMP de première génération (!) au profit d'un DMP de deuxième génération entièrement à reconstruire. Personne n'évoque, dans ces temps de disette, le coût monstrueux de ce premier DMP qui relève d'un flop magistral. Les statistiques de l'ASIP, à février 2013, montrent un total national de 298 000 dossiers cumulés avec de nombreuses régions n'ayant inclus aucun patient ; en fait, une dizaine de régions ont été actives dont l'une a contribué, à elle seule, à plus du quart des DMP créés ! Et on se souvient du livret médical qui a connu un franc succès !

La mise en place du DPC, merveilleuse usine à gaz de notre génie français continue son chemin « cahin-caha » :

Comme déjà évoqué, le système est d'une rare opacité et avec un financement pour les praticiens hors de propos. Il apparaît clairement

que la formation médicale continue sera, pour la plupart des collègues, à la charge de ceux-ci. Une enquête IGAS est d'ailleurs en cours face aux nombreuses problématiques posées.

La retraite :

Nous sommes, bien entendu, inclus dans la « sauce générale » mais tout d'abord exclu de la prise en compte de la pénibilité (comme par un autre gouvernement en 2010), puis réintégrés mais à en définir les modalités et là nous ne sommes pas sortis de « l'auberge ». Il est toujours plaisant de se référer à celles de nos élites⁽¹⁾, des régimes spéciaux⁽²⁾, etc ... où l'on remarque que les gouvernements passent et qu'il existe une magnifique stabilité (tous partis confondus) sur les modalités des arbitrages. A l'heure d'une démographie médicale difficile pour nos hôpitaux, l'attractivité devient un thème majeur. Il est certes établi, que dans beaucoup de spécialités, la rémunération ne peut et ne pourra pas être concurrentielle par rapport à celle du privé. Il faut donc trouver d'autres voies. Parmi celles-ci, la notion de pénibilité doit être prise en compte et conduire à des mesures efficaces. L'idée de « service public » n'a plus le vent en poupe et, il faut dire, que cette idée a été galvaudée depuis longtemps y compris par ceux qui en avaient la charge.

La douche froide : mais c'est, pour moi, un plaisir sans fin : les indicateurs

Les universités d'été de la performance en santé, organisées par l'ANAP avaient pour thème cette année « Evaluer pour améliorer le système de santé : du bon usage des indicateurs »⁽³⁾. Le Directeur Général de l'ANAP, expose dans son discours d'ouverture : les indicateurs doivent être utilisés avec précaution et ne doivent pas être trop nombreux. « Trop d'indicateurs contribuent à rendre les situations encore plus indéchiffrables ». Un excellent article publié dans le Quotidien du Médecin⁽⁴⁾ portant sur le NHS

conclue : « *c'est la principale leçon du scandale du mid staffs : trop d'indicateurs tuent l'indicateur* ». On pourrait rapprocher cela d'une intervention de D. MIGAUD, Président de la Cours des Comptes, qui cite l'exemple de cette circulaire de 27 pages adressée au Préfet sur les prescriptions relatives au poulailler. Son commentaire : « *elle n'est pas exceptionnelle...* »

Une information : le collège a établi un partenariat avec le syndicat SNAM-HP : S. BELOUCIF a succédé à R. RYMER en qualité de Président. Le SNAM est associé dans une intersyndicale avec la CMH (Président : N. STURNIK) constituant **convergence**.

⁽¹⁾ L'Internaute.com Actualité - 26/08/13

⁽²⁾ Le Point - 13/06/13

⁽³⁾ HOSPIMEDIA - 02/09/13

⁽⁴⁾ Le Quotidien du Médecin - 04/06/13

Lexique :

DMP : Dossier Médical Personnel.

ASIP : Agence des Systèmes d'Information Partagés de santé.

ANAP : Agence Nationale d'Appui à la Performance des établissements de santé et médico-sociaux.

CMH : Coordination Médicale Hospitalière.

DPC : Développement Professionnel Continu.

IGAS : Inspection Générale des Affaires Sociales.

SNAM-HP : Syndicat National des Médecins, Chirurgiens, Spécialistes et Biologistes des Hôpitaux Publics.

NHS : National Health Service.

Le CNCH se dote d'un nouveau site : www.cnch.eu

Dr Pierre LEDDET, Hôpital de Haguenau
Dr Philippe GARCON, Hôpital Paris St Joseph

Chers amis, chers collègues,

Après plusieurs années d'hébergement sur le site de la SFC, le CNCH a décidé de se doter de son propre site internet.

Élément indispensable pour la représentation de notre collège, ce site a ouvert ses portes il y a quelques semaines. Nous l'avons voulu intuitif et facilement accessible, ouvert à la discussion, à l'échange et au partage.

Vous y retrouverez le contenu du précédent site, dont vous avez l'habitude, ajusté et actualisé.

L'annuaire du collège a bien sûr été conservé et modernisé, de manière à faciliter les recherches.

Les numéros de notre revue, Cardio H, restent en ligne et seront rajoutés régulièrement, au fil de leur parution. Ils sont d'ores et déjà téléchargeables en version pdf en quelques clics.

La rubrique d'offre et demande de poste a été modernisée. Vous pouvez ainsi mettre en ligne vous-même votre annonce, simplement et en quelques minutes.

Vous ne recevez pas la newsletter... Pas de

souci, indiquez nous votre adresse mail dans la rubrique dédiée.

Vous retrouverez toutes les informations sur les prochaines Assises du CNCH, programmées les 21 et 22 novembre 2013 et les modalités d'inscription. Le contenu des précédentes éditions reste en ligne.

Enfin, ce nouveau site se veut surtout un espace de partage. Dans les prochaines semaines, chaque groupe de travail (USIC, rythmologie, cardiologie interventionnelle, imagerie cardiaque non invasive, réadaptation cardiaque, insuffisance cardiaque) proposera un actualité, qu'elle soit sous forme de cas clinique, de partage d'article ou d'éditorial, ainsi qu'un espace de commentaire permettant une discussion libre et sécurisée (grâce à votre identifiant).

Toutes ces nouveautés et d'autres encore...

Le CNCH se dote d'un nouveau site :

www.cnch.eu

Venez nous y rejoindre !



• Près de **5 millions de patients traités** dans le monde.¹

• **ANGIOX® est recommandé grade IB** en 2010 - 2011 - 2012 pour la prise en charge invasive des Syndromes Coronaires Aigus avec ou sans sus-décalage du segment ST.²

Angiox®

bivalirudine

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

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



THE MEDICINES COMPANY

La cardiologie en Champagne-Ardenne



Dr Bruno MAILLIER,
Centre Hospitalier de Troyes

Dr Bruno MAILLIER

Contexte régional

La situation géographique

La région est étendue sur 350 km du nord au sud et fait transition entre l'Île de France et l'Est de la France. Faiblement peuplée, avec une densité de population de 52 habitants/km² pour 114 habitants/km² en France métropolitaine, elle occupe le 18ème rang des régions françaises, soit 2.17% de la population française. La population est à dominante rurale pour 29% des champardennais contre 18 % en France métropolitaine, avec de fortes disparités départementales.

Du point de vue socio-économique

La région de tradition industrielle est fortement impactée par la crise. La Champagne-Ardenne est la 4ème région la plus industrialisée de France et se place au 15ème rang national pour son taux de chômage (9,7 % contre 9,5% au niveau national), le département des Ardennes étant le plus touché. On note une surreprésentation des ménages ouvriers et une plus grande proportion de foyers fiscaux non imposés. En 2008, le revenu médian est inférieur de 5,1 % à celui de la France métropolitaine. Un niveau de formation inférieur à la moyenne nationale : 44,7% des champardennais de plus de 15 ans n'ont aucun diplôme, ou seulement un CEP ou un BEPC.

Des indicateurs de santé défavorables

L'indice de vieillissement est un peu supérieur dans la région par rapport à la France (67,7 vs 67,4), avec de fortes disparités intra régionales : l'indice est de 84,4 dans la Haute Marne, et de 72,2 dans l'Aube. Si la population est légèrement plus âgée que la moyenne française, il existe de grandes disparités entre départements, avec un indice de vieillissement à 66,3 dans les Ardennes et 61,1 dans la Marne contre 84 dans la Haute-Marne et 77 dans l'Aube. En 2030, il est prévu que 25% de la population ait plus de 80 ans, problématique potentielle pour les secteurs hospitaliers et médico-sociaux.

L'espérance de vie est plus courte, inférieure de 0,75 ans dans la région par rapport à la moyenne nationale. Elle se situe en dessous de la moyenne nationale (76 ans contre 77,4 ans chez les hommes, 83,5 ans contre 84,4 ans chez les femmes) avec, là encore, une grande inégalité entre départements, en particulier plus défavorable en Haute-Marne et dans les Ardennes.

Le taux de mortalité en Champagne-Ardenne est plus élevé que le taux français, de 9.84/1000 ha-

bitants en Champagne-Ardenne pour 8.85/1000 habitants en France, atteignant 10.85/1000 pour les hommes dans les Ardennes.

De même, la mortalité prématurée (décès avant 65 ans) est supérieure à la moyenne nationale, pouvant expliquer le taux de mortalité important en Champagne-Ardenne: 28.8% de décès prématurés en Champagne-Ardenne, soit +1.5 point par rapport au taux français. La mortalité prématurée est plus forte, notamment sur la partie évitable liée aux comportements à risque : consommation de tabac...

En 2005-2007, en Champagne-Ardenne, sur l'ensemble des décès, 13,4 % étaient évitables.

Une évolution défavorable de l'offre de soins

La démographie des professionnels de santé déjà peu favorable, menace de se dégrader. La densité de médecins généralistes, chirurgiens-dentistes, pharmaciens et de paramédicaux est inférieure à la moyenne nationale. Concernant les spécialistes, la densité médicale est l'une des plus faibles de France avec 42 spécialistes libéraux pour 100.000 habitants, la moyenne nationale étant à 87. Pour les Cardiologues elle est de 6,9/100 000 habitants en Champagne-Ardenne contre 10/100 000 en France, avec des disparités régionales de 5,6 dans l'Aube et les Ardennes, à 8.1 pour la Marne. La population attend donc beaucoup de l'hôpital pour combler ces déficits. La densité des cardiologues du CNCH est dans la moyenne nationale, voisine de 3.7/100000 habitants, mais avec des disparités et des taux de vacance de poste pour les praticiens temps plein allant de 16.7% dans l'Aube à 50% dans la Haute-Marne et 85.7% dans les Ardennes.

Les hôpitaux généraux peinent à trouver des candidats pour les postes existants, sans parler du renouvellement des équipes qui se profile dans la plupart des établissements (CH de Saint-Dizier, il y a quatre postes vacants !). La Champagne Ardenne, peine à retenir les jeunes médecins après leur formation, avec un secteur privé plus attractif en matière de recrutement médical. Enfin, les CH généraux qui ne disposent plus de plateau de cardiologie interventionnelle, n'ont plus l'offre de soins adéquate pour attirer des praticiens.

Parallèlement, la cardiologie libérale commence également à disparaître de certaines villes, comme par exemple à Saint-Dizier et à Chaumont, où il ne reste plus qu'un seul cabinet de cardiologie en ville. Cette situation suscite de fait une demande plus forte de la population vis-à-

vis de l'hôpital de proximité.

L'état sanitaire est marqué par la forte prévalence des maladies chroniques (particulièrement les maladies cardio-vasculaires, le diabète et les tumeurs) et l'importance des facteurs de risques influant sur la mortalité, notamment la consommation d'alcool et de tabac, la sédentarité et les conduites alimentaires.

Du point de vue de la morbidité, trois catégories d'Affections de Longue Durée (ALD) sont surreprésentées dans la région, en cohérence avec les causes de décès : les pathologies cardio-vasculaires comprenant notamment les ALD pour insuffisance cardiaque, maladie coronaire, hypertension artérielle sévère et artériopathie chronique 43 629 cas (dont 4 699 nouveaux cas par an), le diabète avec 40 208 cas (dont 4 237 nouveaux cas par an), et enfin les affections malignes 35 385 cas (dont 5 250 nouveaux cas par an).

Les maladies de l'appareil circulatoire sont à l'origine de 25% des décès chez les hommes et de 31,2% chez les femmes, ces taux sont légèrement inférieurs pour les hommes et supérieurs pour les femmes à ceux observés en France métropolitaine. Les maladies cardio-vasculaires sont la deuxième cause de décès pour la région après les cancers.

Concernant les facteurs de risques cardio-vasculaire

La mortalité régionale liée au tabagisme est légèrement supérieure à la moyenne française, avec un taux de mortalité significativement supérieur dans les Ardennes comparé à la moyenne nationale. Pour la période 2005-2007, on constate une surmortalité pour les maladies liées au tabac, elle est en Champagne-Ardenne de 84,9/100000 habitants, jusqu'à 98/100000 habitants dans les Ardennes pour une moyenne nationale de 79/100000 habitants. 31% des jeunes champardennais sont des fumeurs quotidiens alors qu'en France, les chiffres sont de 29,9 % (pour les garçons) et de 27,9 % (pour les filles). Selon l'enquête ENTRED (étude 2001-2003), la découverte du diabète est trop souvent tardive (10,5% à l'occasion de complications) ou faite de manière fortuite à l'occasion d'analyses sanguines (48,8%).

Le nombre de personnes obèses en Champagne-Ardenne a doublé sur les 13 dernières années. Selon le baromètre santé nutrition 2009, chez les personnes de 18 à 34 ans, on compte 38,2 % d'hommes obèses ou en surpoids (contre 26,8 % France) et 33,4 % de femmes obèses ou en surpoids (contre 21 % France).

Une sédentarité régionale supérieure à la moyenne nationale sur les tranches 35-54 ans et 55-75 ans : A partir de 35 ans la sédentarité est plus importante en Champagne-Ardenne et s'accroît pour les hommes après 55 ans.

La cardiologie champardennaise

Afin d'améliorer le maillage de l'offre de soins sur la région, 3 Communautés Hospitalières de Territoires (CHT) ont été constituées :

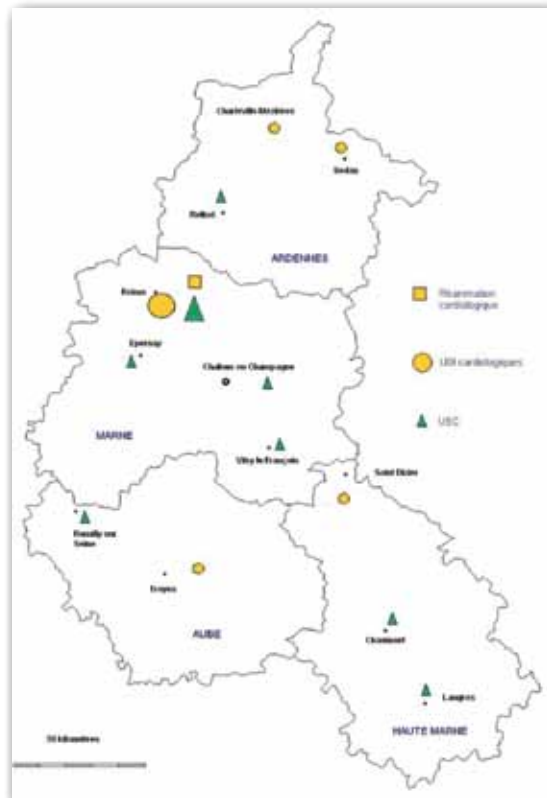


Figure 1 : Répartition géographique des unités de soins intensifs et de surveillance continue en Champagne-Ardenne

toires (CHT) ont été constituées :

- **CHT Nord** : CH Charleville-Mézières (USIC de 8 lits), CH Sedan (USIC de 8 lits), CH Rethel (USC).
 - **CHT Centre** : CHU de Reims (Réanimation Cardiologique de 16 lits), CH de Saint-Dizier (USIC de 8 lits), CH de Châlons-en-Champagne (USC), CH Epernay (USC), CH de Vitry-le-François (USC).
 - **CHT Sud** : CH Troyes (USIC de 14 lits), CH Chaumont (USC), CH Langres (USC), CH Romilly (USC).
- (Figure 1)

Une bonne couverture régionale cardiologique hospitalière de proximité

Elle est réalisée par les Centres Hospitaliers Généraux répartis de façon homogène sur la région, qui assurent la prise en charge des urgences, consultations, l'évaluation non invasive et la rythmologie conventionnelle. Ainsi le poids des CHG en Champagne-Ardenne pour la prise en charge de l'infarctus du myocarde représente 68% pour 62% au niveau national, et dans l'insuffisance cardiaque 71% pour 61% sur l'ensemble des régions. Ce réseau de service de cardiologie associe des unités de surveillance continue et USC mais sans cardiologie interventionnelle. Malgré un réseau d'unité de cardiologie de proximité bien développé, efficace et réparti sur l'ensemble de la région, seul un CHG en Champagne-Ardenne à Troyes dispose d'un plateau technique de cardiologie et rythmologie interventionnelle. Deux départements sur quatre (Ardennes et Haute-Marne) sont ainsi totalement dépourvus de plateau technique pour la cardiologie interventionnelle. Cette situation induit une répartition inégale de l'offre de soin sur la région qui peut contribuer à retarder l'en-

trée dans les soins, avec des délais de transferts souvent longs et hors région, notamment pour la prise en charge des syndromes coronariens aigus.

L'essentiel des activités de cardiologie et de rythmologie interventionnelle est regroupée au centre de la région, à Reims, sous la forme d'une offre de soins privé et publique. D'une part, le groupe Courlancy établissement privé regroupant USIC, unité de cardiologie interventionnelle et de rythmologie interventionnelle qui a noué des partenariats avec certains Centres Hospitaliers de la CHT centre et d'autre part, le CHU de Reims seule plateforme cardiologique complète de la région qui associe à son unité de réanimation cardiologique, une unité de cardiologie et de rythmologie interventionnelle, une autorisation pour le TAVI, pour les activités interventionnelles chez l'enfant et les cardiopathies congénitales, un centre de compétence pour l'HTAP. Enfin le CHU de Reims est le seul établissement de Champagne-Ardenne à être doté d'un service de chirurgie cardiaque cependant sans autorisation pour la transplantation cardiaque.

La situation géographique de certains centres hospitaliers excentrés et éloignés de Reims, notamment dans le sud de la région oriente de fait la filière cardio-vasculaire hors région avec un taux de fuites régional en journées d'hospitalisation de 48,7%, très hétérogène, puisque de 3,8% dans la Marne au centre de la région à 95,2% dans le Sud Haute Marne. Les activités de cardiologie et rythmologie interventionnelle, de même que la chirurgie cardiaque sont particulièrement concernées et dirigées vers les régions satellites attractives souvent plus proches géographiquement (Île de France, Lorraine, Bourgogne, Franche-Comté). Cette situation s'inscrit dans le cadre d'activités multi-établissements, de partenariats et coopérations anciennes, pérennisées par le fait que bon nombre de praticiens de ces centres ont été formés et maintiennent ainsi des liens avec ces régions. Ainsi en cardiologie interventionnelle, bien que l'offre régionale soit leader, dans le Sud de la région, près d'un patient sur deux est pris en charge hors région.

Pour la chirurgie cardiaque

Les fuites hors inter-région Est sont importantes : pour la Champagne Ardenne de 33.1% soit 272 séjours vers l'Île de France, et les fuites dans l'inter-région Est sont également importantes, de 19.7% soit 193 séjours vers la Bourgogne et la Lorraine. En revanche, on note une attractivité de la Champagne Ardenne pour les patients domiciliés en Picardie 12% soit 53 séjours. (Figure 2)

L'offre en réadaptation cardiaque est récente et limitée à des unités ambulatoires, mais en voie de développement, avec à Reims une structure



Figure 2 : Sites autorisés en Chirurgie cardiaque dans l'inter-région Est

de 15 places à la Clinique des Bleuets, de 36 places au CHU avec une autorisation pour 15 lits de Soins de Suite et de Réadaptation cardiovasculaire ; le CH de Vitry-le-François possède 3 places ambulatoires, dans le Nord à Charleville-Mézières, l'UGECAM est dotée de 4 places et enfin dans le sud au CH Langres il existe une structure ambulatoire de 4 places, auxquelles s'ajoutera dans les mois à venir l'ouverture d'une HDJ au centre de rééducation fonctionnelle Pasteur à Troyes. L'offre de soins en réadaptation cardiaque est encore insuffisante, que ce soit en volume ou en ce qui concerne l'hospitalisation complète, raison pour laquelle la filière cardiologique reste largement orientée vers les régions d'Île de France, de Bourgogne, de Lorraine et de Franche-Comté.

Conclusion

Les caractéristiques géographiques, démographiques et socio-économiques de notre région, fragilisent la cardiologie en Champagne-Ardenne. Le développement de coopérations sanitaires de territoire et la formation actuelle de jeunes praticiens « locaux » devraient permettre de renforcer la filière cardiologique Champardennaise et de constituer des équipes de cardiologues de territoire permettant de combler progressivement le déficit en cardiologues de la région, afin de maintenir et renforcer les liens ainsi que l'efficacité entre l'échelon de proximité et celui du recours au niveau régional.

Bibliographie

- Projet Régional de Santé Champagne-Ardenne 2012-2016
- Projets médicaux de Communauté Hospitalière de Territoire de Champagne-Ardenne
- Livre blanc du CNCH 2012

4/5/6 JUIN 2014



www.appac.fr

PALAIS
DES
CONGRÈS

BIARRITZ

APPAC
ACTUALISATIONS
ET PERSPECTIVES
EN PATHOLOGIE
CARDIOVASculaire

ENTRETIENS
PLURIDISCIPLINAIRES
EN CARDIOLOGIE
INTERVENTIONNELLE

16^{ÈME}
ÉDITION



Guide pratique de l'European Heart Rhythm Association sur l'utilisation des nouveaux anticoagulants oraux chez des patients atteints de FA non valvulaire (Hein Heidbuchel et al.) (2ème et dernière partie : scénarios 9 à 15)



Pierre ATTALI

Pierre ATTALI, Pôle Cardiovasculaire,
Nouvel Hôpital Civil, Strasbourg

Scénario 9. Prise en charge des complications hémorragiques

Les NACO partagent encore actuellement le fait de l'absence d'antidote spécifique et celui de l'absence d'une mesure quantitative rapide, réalisable en routine, de leur effet anticoagulant. De même, ils partagent les mêmes limites des stratégies d'inversion de leurs effets anticoagulants. Certes, l'inversion des effets des AVK par administration de vitamine K a un début retardé (au moins 24 h), mais l'administration de plasma frais congelé ou de facteurs de coagulation rétablit plus rapidement la coagulation. Dans le cas des NACO, la présence abondante de la molécule anticoagulante dans le plasma peut bloquer les facteurs de coagulation nouvellement administrés. D'un autre côté, des études ont montré que le profil des saignements avec les NACO, en particulier ceux intracrâniens, est plus favorable que celui avec la warfarine.

Les recommandations sur la prise en charge des saignements sous NACO sont surtout basées sur des opinions d'experts, et uniquement à partir de données de laboratoire.

9.1 CAT lors de saignements ne menaçant pas le pronostic vital

En plus des mesures usuelles (compression mécanique, hémostase chirurgicale, transfusions et autres formes de soutien hémodynamique), le temps est « l'antidote » le plus important des NACO du fait des demi-vies d'élimination relativement courtes.

En effet, après l'arrêt du traitement, la restauration de l'hémostase est prévisible dans les 12-24 h après la dernière prise, compte tenu de demi-

vie plasmatique d'environ 12 h pour la plupart des NACO [1]. Cela souligne l'importance de se renseigner sur la posologie utilisée, l'heure exacte de dernière prise, les éventuels facteurs qui modifient leurs concentrations plasmatiques (médicaments agissant sur la P-gp, maladie rénale chronique, ...) ou ceux qui influencent l'hémostase (comme l'utilisation concomitante de médicaments antiagrégants plaquettaire).

Chez les patients prenant du Dabigatran, le calendrier d'élimination du médicament dépend fortement de la fonction rénale. En cas de saignement sous ce NACO, une diurèse suffisante doit être maintenue et bien que le Dabigatran puisse être dialysé, l'expérience clinique dans cette situation de l'utilisation de la dialyse est limitée [2-4].

Contrairement au Dabigatran, la dialyse n'est pas une option chez les patients traités avec l'un des anti-Xa, en raison de leur forte liaison plasmatique.

9.2 CAT lors de saignements menaçant le pronostic vital

L'efficacité de l'administration de Concentrés de Complexes Prothrombiniques (facteurs II-VII, IX et X désignés aussi PPSB) ou de FEIBA (les mêmes concentrés mais activés par l'ajout du facteur VIIa activé), chez les patients qui saignent activement n'a pas été fermement établie [5]. Aussi, ce traitement ne peut être considéré que chez un patient dont l'hémorragie menace le pronostic vital : CCP 25 U/kg, qui peut être répété si indiqué cliniquement ; ou Feiba® 50 IE/kg, avec un maximum de 200 IE/kg/j si disponible. La place du facteur VIIa recombinant activé (NovoSeven®,

90 mg/kg) doit encore être évaluée [3].

L'utilisation d'autres pro-coagulants tels que les anti-fibrinolytiques (par exemple l'acide tranexamique ou l'acide aminocaproïque) ou la desmopressine (en particulier dans des situations particulières avec une coagulopathie associée ou une thrombopathie) peut être considérée, mais il n'y a presque pas de données cliniques de leur efficacité dans les saignements associés aux NACO, et leur utilisation ne remplace pas les mesures mentionnées ci-dessus.

Le plasma frais congelé peut être indiqué pour augmenter le volume plasmatique chez les patients qui ont besoin d'une transfusion massive. En l'absence d'une carence en vitamine K ou d'un traitement par AVK, l'administration de vitamine K ne joue aucun rôle dans la gestion d'une hémorragie sous NACO ; de même, pour la protamine.

Les auteurs recommandent une concertation entre cardiologues, spécialistes de l'hémostase et médecins urgentistes afin de développer une attitude commune de prise en charge de cette complication et de la rendre facilement accessible (site intranet, brochures de poche, ...).

Scénario 10. Patients devant subir un acte de chirurgie ou une ablation programmés

Des interventions chirurgicales ou des procédures invasives qui comportent un risque de saignement nécessitent l'interruption temporaire des NACO. Des essais ont montré que près d'un quart des patients sous traitement anticoagulant nécessitent l'arrêt temporaire dans les 2 ans [6]. A la fois, certaines caractéristiques du patient (fonction rénale, âge, antécédents de complications hémorragiques et médicaments concomitants) et certains facteurs chirurgicaux doivent être pris en compte pour déterminer quand arrêter puis reprendre le NACO. Contrairement aux AVK, où un relais a été proposé chez les patients en FA à haut risque thromboembolique, un relais n'est pas nécessaire chez les patients traités par NACO du fait de la décroissance prévisible de l'effet anticoagulant [6].

Lorsque l'intervention ne présente pas de risque de saignement cliniquement important et/ou lorsque l'hémostase locale adéquate est possible, comme dans certains gestes dentaires ou interventions de cataracte ou de glaucome, la procédure peut être effectuée au moment de la concentration résiduelle du NACO (soit 12 ou 24 h après la dernière prise, selon le nombre de prises quotidiennes).

Néanmoins, il peut être plus pratique d'avoir l'intervention prévue 18-24 h après la dernière prise, puis de redémarrer 6 h plus tard, en sautant une dose du NACO prescrit en 2 prises.

Pour les procédures à « risque de saignements mineurs », il est recommandé d'arrêter le NACO 24 h avant la procédure chez les patients ayant

une fonction rénale normale.

Par contre, en cas de « risque de saignement majeur » [7], il est recommandé de prendre le dernier NACO au plus tard 48 h avant.

Bien que le TCA ou le TP puissent fournir une évaluation semi-quantitative de l'effet, respectivement, du Dabigatran ou d'un anti-Xa, la stratégie qui incluerait la normalisation de ces paramètres avant une intervention élective/urgence n'est pas validée.

Scénario 11. Patients nécessitant une intervention urgente

Si une intervention urgente est nécessaire, le NACO doit être interrompu et l'acte chirurgical ou interventionnel devrait, si possible, être reporté d'au moins 12 h, voire idéalement de 24 h après la dernière dose.

Les données récentes de RE-LY ont certes montré que chez les patients sous traitement anticoagulant oral quelconque, les interventions réalisées en urgence ont été associées à des taux de saignement beaucoup plus élevés que celles qui ne l'ont pas été en urgence, par contre les taux de saignements sous Dabigatran n'étaient pas plus élevés (avec même une tendance à être plus bas) que chez les patients traités par AVK [6].

Le recours aux tests usuels de coagulation (TCA pour le Dabigatran; TP pour les anti-Xa) ou à des tests spécifiques de coagulation (temps de thrombine dilué pour le Dabigatran; dosages chromogéniques pour les anti-Xa) peuvent être envisagés si l'on se préoccupe de la décroissance pharmacocinétique de l'effet anticoagulant (par exemple dans l'insuffisance rénale et/ou lors d'un traitement concomitant). Néanmoins, une telle stratégie n'a jamais été évaluée, et ne peut donc être ni recommandée, ni utilisée en routine. Si l'acte de chirurgie ne peut pas être retardé, le risque de saignement sera donc augmenté et devra être mis en balance avec l'urgence de l'intervention.

Scénario 12. Patient atteints à la fois d'une FA et d'une maladie coronaire

Les données disponibles ne sont pas suffisantes pour guider de façon optimale la pratique clinique dans de tels contextes. Par souci de clarté, les auteurs ont choisi de distinguer trois situations cliniques.

12.2 Prise en charge d'un SCA chez un patient déjà sous NACO pour une FA

Les préconisations pratiques que les auteurs proposent sont les suivantes :

1. Interrompre temporairement le NACO lors de l'admission
2. Débuter immédiatement la double antiagrégation plaquettaire sauf chez les patients fragiles avec un risque élevé de saignement (aspirine seule dans ce cas; le double traitement AAP

est retardée jusqu'à la diminution complète de l'effet anticoagulant du NACO). Sauf pour les patients allergiques à l'aspirine, le Clopidogrel en monothérapie n'est pas recommandé dans les situations aiguës.

3. Privilégier l'aspirine à faible dose (dose de charge 150-300 mg; puis 75-100 mg / j) associée au Ticagrelor ou au Prasugrel (préférables au Clopidogrel).

4. Après diminution de l'effet anticoagulant du NACO, instaurer un anticoagulant parentéral, en préférant le fondaparinux dans SCA-NSTEMI en raison de son moindre risque de saignement.

5. En cas de STEMI, considérer fortement l'angioplastie primaire plutôt que la fibrinolyse. Mais, si cette dernière est la seule option de reperfusion disponible, il faut éviter d'introduire l'HNF ou l'énoxaparine jusqu'à la disparition de l'effet du NACO.

6. En cas de SCA-NSTE, retarder la coronarographie jusqu'à la disparition complète de l'effet du NACO, s'il n'y a pas urgence. L'anticoagulation périopératoire se fera selon la pratique locale (de préférence HNF ou bivalirudine)

7. En cas d'angioplastie, privilégier l'approche radiale, préférer une angioplastie par ballonnet sans pose de stent, sinon choisir des stents nus ; associer un anticoagulant parentéral, quel que soit le moment de la dernière prise de NACO, en préférant la bivalirudine en raison de sa courte demi-vie et de son risque de saignement réduit, et en l'interrompant immédiatement après l'angioplastie ; enfin, éviter les anti-GPIIb/IIIa, sauf si nécessité de « bail out ».

8. Chez les patients nécessitant une revascularisation pluritronculaire, préférer la chirurgie de pontage pour éviter la trithérapie antithrombotique prolongée ;

9. Lors de la reprise du NACO, réduire la dose selon le risque de saignement et le risque athérothrombotique

10. Attendre avant d'utiliser le Prasugrel ou le Ticagrelor avec les anticoagulants oraux, et a fortiori les NACO car ces associations d'antithrombotiques n'ont pas été évaluées dans ces situations.

12.3 Prise en charge d'un patient avec un récent SCA (< 1 an) et chez qui survient une FA

En pratique, les préconisations suivantes peuvent être proposées :

1. Chez les patients à risque faible ou modéré d'événement athéro-thrombotique (risque GRACE < 118), un AVK en monothérapie pourrait être envisagé après 1-3 mois (ou 6 mois dans le cas d'un stent actif), surtout quand le risque d'hémorragie est élevé (HAS-BLED \geq 3)

2. Chez les patients à haut risque athéro-thrombotique (risque GRACE \geq 118), l'ajout à l'AVK d'un seul antiagrégant plaquettaire (de préférence le

Clopidogrel) peut être nécessaire, surtout quand le risque de saignement est acceptable (HAS-BLED < 3)

3. Une bithérapie antiagrégante plaquettaire sans anticoagulation supplémentaire pourrait être une alternative pour les patients avec un score CHA2DS2-VASc faible (i.e. \leq 1), mais avec un risque athéro-thrombotique résiduel élevé (score de risque GRACE > 118)

4. Si un NACO était indiqué, un anti-Xa peut être préférable au vu de la petite mais significative augmentation du risque d'infarctus du myocarde avec le Dabigatran, mais cela doit être mis en balance avec l'effet clinique global obtenu (qui n'a pas été touché par Dabigatran)

5. Si le Dabigatran était indiqué, la plus faible dose (110 mg deux fois par jour) pourrait être préférée, en association avec de l'aspirine à faible dose ou avec le Clopidogrel

6. Le Rivaroxaban à ultra-faible dose (2,5 mg deux fois par jour ou 5 mg par jour) en association avec le double traitement antiagrégant plaquettaire n'a pas été évalué dans le cadre d'une FA et ne peut être actuellement recommandé.

12.4 Une FA d'apparition récente chez un patient avec un SCA ancien (> 1 an)

1. Comme les AVK seuls sont supérieurs à l'aspirine en post-SCA, une anticoagulation sans traitement AAP supplémentaire est jugée suffisante pour la plupart des patients atteints de FA avec une coronaropathie stable.

2. Comme les avantages des NACO sur les AVK sont susceptibles d'être conservés chez les patients coronariens stables avec une FA, les NACO pourraient être des alternatives sûres et efficaces aux AVK.

3. En général, aucune préférence n'est donnée à l'un des NACO, même si une légère augmentation des IDM a été notée avec le Dabigatran (mais sans impact sur le bénéfice clinique global)

4. Si le Dabigatran est choisi, une dose plus faible (110 mg deux fois par jour) avec l'aspirine à faible dose pourrait être une option raisonnable (ou avec le Clopidogrel en cas d'allergie à l'aspirine), en particulier chez les patients présentant un risque d'athéro-thrombose élevé et un risque de saignement faible.

Scénario 13. Cardioversion chez un patient traité par un NACO

Sur la base des recommandations de l'ESC, chez les patients atteints d'une FA de durée > 48 h (ou d'une durée inconnue) subissant une cardioversion, l'anticoagulation orale devrait être donnée pendant au moins 3 semaines avant la cardioversion, ou bien une ETO doit être effectuée pour exclure un thrombus auriculaire gauche. Après la cardioversion, une anticoagulation orale continue est obligatoire pendant 4 semaines supplé-

mentaires. Des données prospectives ne sont pas disponibles concernant la sécurité de la cardioversion sous NACO. Cependant, les données d'observation de l'étude RE-LY, dans une grande cohorte de patients ayant reçu une cardioversion, ont montré un taux relativement faible d'AVC liés à la cardioversion chez les patients traités par Dabigatran ou AVK. Le taux d'AVC était comparable à celui des essais préalables avec d'autres formes de traitement anticoagulant, avec ou sans ETO préalable. Cependant, davantage de patients sous Dabigatran ont subi une ETO avant la cardioversion et il y avait une légère augmentation, mais statistiquement non significative, de la prévalence des thrombi auriculaires gauches sous Dabigatran [8]. Jusqu'à présent, les données relatives à l'utilisation d'un anti-Xa par voie orale dans la cardioversion ont été publiées uniquement sous forme de résumés. L'analyse des données de l'essai ARISTOTLE a montré que les patients subissant une cardioversion sous Apixaban (n=286) ou sous warfarine (n=291) n'avaient pas de manifestations thromboemboliques dans les 90 jours. De même, il n'y a eu aucune différence dans l'étude ROCKET-AF chez les patients ayant subi une cardioversion électrique (n = 143) ou pharmacologique (n = 142) ou bien une ablation de FA par cathéter (n = 79), dans la survenue des AVC ou des embolies systémiques (n = 3 dans le groupe warfarine et n = 3 dans le groupe Rivaroxaban), sur un suivi médian de 2,1 ans.

Du fait de l'absence de test de coagulation disponible pour aucun des NACO permettant de fournir des informations sur l'efficacité de l'anticoagulation au cours des 3 dernières semaines et vu que l'observance du patient peut être variable, il est obligatoire de questionner explicitement le patient au sujet de l'adhésion à son traitement par NACO au cours des dernières semaines et de documenter la réponse dans son dossier. Si la bonne observance du patient quant au NACO peut être confirmée de manière fiable, la cardioversion semble raisonnablement sûre. Toutefois, une ETO préalable doit être considérée au moindre doute.

Scénario 14. Patients avec un AVC survenu sous NACO

14.1 La phase aiguë

14.1.1 Les patients ayant subi un AVC hémorragique aigu

Les patients traités par AVK représentent 12-14% des patients atteints d'hémorragie intracrânienne [9]. Les recommandations sur le traitement d'une hémorragie intracérébrale chez un patient sous anticoagulant oral sont limitées à des stratégies d'inversion de l'AVK [10]. Les données concernant les NACO sont inexistantes pour le moment. Par analogie avec la warfarine, chez des patients

avec une hémorragie potentiellement mortelle sous NACO, la coagulation devrait être restaurée le plus rapidement possible. Comme il n'existe pas, pour l'instant, d'antidote spécifique pour les NACO, il convient d'arrêter le NACO et d'instaurer un traitement de support. La situation n'est pas différente de celle des patients traités par AVK avec hémorragie cérébrale spontanée. Chez ces derniers, la vitamine K est considérée comme un antidote, mais elle agit trop lentement pour influencer sur l'expansion de l'hémorragie cérébrale. Par conséquent, des Concentrés de Complexes Prothrombiniques ou du plasma frais congelé sont recommandés à la place. Dans RE-LY, les patients sous warfarine avec un saignement intracrânien (et la majorité d'entre eux ont été traités avec de la vitamine K) ont eu le même pronostic que les patients sous Dabigatran (sans antidote) [11].

14.1.2 Les patients ayant subi un AVC ischémique aigu

Le traitement thrombolytique, par rt-PA, qui est approuvé dans une fenêtre de temps de 4,5 h après l'apparition des symptômes d'AVC, n'est pas recommandé chez les patients sous traitement anticoagulant. Comme la demi-vie plasmatique des NACO est entre 8 et 17 h, un traitement thrombolytique ne peut donc pas être administré dans les 48 h après la dernière administration de NACO (4 demi-vies plasmatiques). Cette recommandation est arbitraire et n'a pas encore été testée. En cas d'incertitude concernant la dernière prise de NACO, une prolongation du TCA (Dabigatran) ou du TP (anti-Xa) indique que le patient est sous anticoagulant et la thrombolyse ne doit donc pas être administrée.

14.2 Prise en charge à distance de la phase aiguë

14.2.1 AVC hémorragique

Par analogie avec les AVK, l'administration de NACO peut être reprise 10-14 jours après l'hémorragie intracérébrale en cas de risque cardio-embolique élevé à condition que le risque de nouvelle hémorragie intracérébrale soit estimé comme faible.

Par contre, en théorie, pour ceux à faible risque cardio-embolique et à risque élevé de saignement, l'indication du traitement anticoagulant oral doit être reconsidérée. Dans la pratique, cependant, les facteurs prédictifs d'AVC embolique (âge, hypertension, antécédents d'AVC, ...) sont également prédictifs pour les hémorragies. Conformément à l'AMM des AVK et des NACO, un antécédent de saignement intracérébral spontané constitue une contre-indication à l'anticoagulation, à moins que la cause de cette hémorragie intracérébrale ait été supprimée. Cette contre-indication est particulièrement vraie après une hémorragie intracérébrale sur une angiopathie

amyloïde, ainsi que dans les hémorragies intracrâniennes extra-cérébrales, telles que les hémorragies sous-durales ou épidurales, qu'elles soient spontanées ou traumatiques. Les stratégies de prévention non pharmacologiques telles que l'occlusion de l'auricule gauche auriculaire pourraient être considérées.

14.2.2 L'AVC ischémique

La poursuite des NACO après un AVC ischémique dépend de la taille de l'infarctus cérébral. Si celle-ci ne fait pas craindre une majoration du risque d'hémorragie intracérébrale secondaire précoce, le NACO peut être poursuivi, par analogie aux AVK. Cependant, les études cliniques concernant les réinstaurations de l'anticoagulation sont absentes. Certains préconisent la règle de base de « 1-3-6-12 jours », avec réinstaurations de l'anticoagulation après 1 jour chez les patients atteints d'un AIT, après 3 jours lors d'un petit infarctus non invalidant, après 6 jours lors d'un AVC modéré, alors que dans les grands infarctus cérébraux cette reprise de l'anticoagulation ne devrait pas être envisagée avant 2 (voire 3) semaines.

Scénario 15. NACO vs. AVK dans la FA chez des patients atteints d'un cancer

Comme la FA, les cancers sont fréquents chez les patients âgés. Contrairement à la prévention de la maladie thromboembolique veineuse, il existe très peu de données sur le traitement antithrombotique de cette association pathologique. Le cancer actif était généralement un critère d'exclusion dans les essais sur les NACO.

Les suggestions pratiques suivantes peuvent être proposées :

- (1) Les patients atteints d'un cancer et d'une FA requièrent une concertation multidisciplinaire.
- (2) Lorsqu'un traitement anticoagulant doit être initié chez un patient atteint de cancer, un traitement par AVK ou héparine doit être considéré avant les NACO.
- (3) La présence d'une tumeur maligne chez les patients en FA augmente le risque d'AVC. Le traitement anticoagulant établi devrait donc se poursuivre, y compris un traitement par NACO, chaque fois que cela est possible.
- (4) Les schémas posologiques du traitement par NACO dans la FA seront également adaptés pour éviter la MVTE. Par conséquent, aucun traitement anticoagulant supplémentaire n'est nécessaire dans le cas où un NACO est utilisé.
- (5) Chez de nombreux patients atteints de tumeurs malignes qui reçoivent des traitements modérément myélosuppresseurs, la poursuite des NACO peut être acceptable.
- (6) Chez les patients atteints de tumeurs malignes et sous NACO et qui doivent subir une intervention chirurgicale de la tumeur, les mêmes

principes s'appliquent que chez les autres patients subissant une chirurgie élective.

(7) Les patients subissant une radiothérapie ou une chimiothérapie sans effets myélosuppresseurs marqués devraient plutôt continuer les NACO, à condition que la dose soit adaptée aux changements éventuels induits par le traitement (fonction hépatique et rénale, en particulier).

(8) Lorsqu'une chimiothérapie ou une radiothérapie myélosuppressive est envisagée, l'équipe interdisciplinaire impliquant un cardiologue et les oncologues devraient considérer la réduction temporaire de la posologie ou l'arrêt du traitement par NACO. Les modalités de contrôle spécifiques doivent être envisagées.

(9) Une protection gastrique par IPP ou anti-H2 devrait être envisagée chez tous les patients traités par des anticoagulants.

(10) Les patients atteints de tumeurs malignes et sous NACO doivent être avisés de surveiller attentivement l'apparition de signes de saignements (pétéchies, hémoptysies, selles noires) et dans ce cas d'alerter leur thérapeute.

Références

1. Levi, M., E. Eerenberg, and P.W. Kamphuisen, Bleeding risk and reversal strategies for old and new anticoagulants and antiplatelet agents. *J Thromb Haemost*, 2011. 9(9): p. 1705-12.
2. van Ryn, J., et al., Dabigatran etexilate—a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010. 103(6): p. 1116-27.
3. Warkentin, T.E., et al., Recombinant factor VIIa (rFVIIa) and hemodialysis to manage massive dabigatran-associated postcardiac surgery bleeding. *Blood*, 2012. 119(9): p. 2172-4.
4. Wanek, M.R., et al., Safe use of hemodialysis for dabigatran removal before cardiac surgery. *Ann Pharmacother*, 2012. 46(9): p. e21.
5. Alcaraz, R. and J.J. Rieta, Non-invasive organization variation assessment in the onset and termination of paroxysmal atrial fibrillation. *Comput Methods Programs Biomed*, 2009. 93(2): p. 148-54.
6. Healey, J.S., et al., Periprocedural bleeding and thromboembolic events with dabigatran compared with warfarin: results from the Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy (RE-LY) randomized trial. *Circulation*, 2012. 126(3): p. 343-8.
7. Torn, M. and F.R. Rosendaal, Oral anticoagulation in surgical procedures: risks and recommendations. *Br J Haematol*, 2003. 123(4): p. 676-82.
8. Nagarakanti, R., et al., Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation: an analysis of patients undergoing cardioversion. *Circulation*, 2011. 123(2): p. 131-6.
9. Radberg, J.A., J.E. Olsson, and C.T. Radberg, Prognostic parameters in spontaneous intracerebral hematomas with special reference to anticoagulant treatment. *Stroke*, 1991. 22(5): p. 571-6.
10. Morgenstern, L.B., et al., Guidelines for the management of spontaneous intracerebral hemorrhage: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 2010. 41(9): p. 2108-29.
11. Hart, R.G., et al., Intracranial hemorrhage in atrial fibrillation patients during anticoagulation with warfarin or dabigatran: the RE-LY trial. *Stroke*, 2012. 43(6): p. 1511-7.

Le DPC des médecins hospitaliers

O. NALLET, Le Raincy-Montfermeil



O. NALLET

Le Développement Professionnel Continu (DPC) est une obligation légale, individuelle et annuelle pour les médecins hospitaliers, temps-plein, temps partiels et assistants. **Chaque année, un PH doit valider UN programme de DPC et envoyer un justificatif au conseil de l'ordre des médecins comportant les coordonnées de ce programme.** Il est inutile de valider plusieurs programmes mais on est libre d'en faire plusieurs. Il est même fortement conseillé de faire plusieurs programmes pour utiliser l'enveloppe budgétaire dédiée au DPC pour un hôpital.

Le DPC est une méthode qui réunit amélioration des connaissances, analyse des pratiques professionnelles (APP) et auto-évaluation (figure). C'est cette dynamique qui définit le DPC. Une formation théorique est associée obligatoirement à une analyse des pratiques professionnelles (APP). Par conséquent :

- Les séminaires et congrès même si vous les avez payé vous-même ne seront pas validant si ils ne sont pas liés à une APP; de même pour une RMM isolée.

- Seuls les programmes « spécifiques DPC » (= déposés sur la plate-forme de l'OGDPC) seront pris en compte.

- Un programme de formation ne peut être déposé sur OGDPC que s'il respecte cette dynamique.

- Si votre hôpital est formateur (donc ODPC), seules les activités que vous aurez décidé de déposer dans OGDPC sous forme de programme seront reconnues. La participation à une réunion de concertation pluridisciplinaire, une bibliographie par exemple ne pourront valider en interne le DPC que si elles respectent une méthodologie HAS et sont enregistrées dans OGDPC.

Nous sommes dans une période de flou car les règles du jeu évoluent et ne sont pas toujours claires. Les textes sont éparses, le financement difficile à comprendre. On ne connaît pas encore la place des sociétés savantes comme la société française de cardiologie. Beaucoup d'hôpitaux sont en cours de validation auprès de l'OGDPC.

Objectifs du DPC

« Le DPC a comme objectifs l'évaluation des pratiques professionnelles, le perfectionnement des connaissances, l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins ainsi que de la prise en compte des priorités de santé publique et la maîtrise des

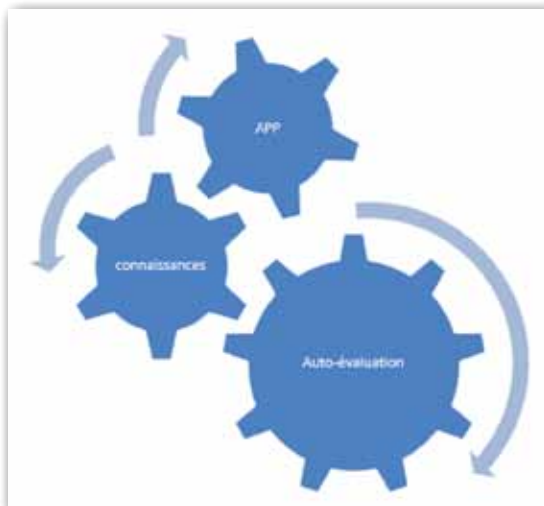


Figure : Le cercle ou la spirale DPC

dépenses de soins » (arrêté ministériel). Le DPC fait partie de la politique de santé en France ce qui explique l'importance des moyens pour le mettre en œuvre. C'est un outil de gouvernance et de management fortement inspiré des techniques d'amélioration de la qualité dans les entreprises.

Les acteurs du DPC

- **L'HAS** définit la méthodologie.

- **Le ministère de la santé** définit les orientations nationales du DPC avec 6 groupes d'orientation en 2013 : améliorer la prise en charge des patients, la relation entre professionnels de santé et patients, l'implication des personnels dans la qualité et sécurité des soins, le travail en équipe, la santé environnementale, la formation professionnelle continue. Parallèlement à ces orientations nationales, il peut exister des orientations régionales. La direction générale de l'organisation des soins a également publié en 2012 et 2013 des priorités qui sont beaucoup plus ciblées (évaluation du risque suicidaire, addiction chez la femme enceinte, accueil et prise en charge des handicapés...).

- L'organe central unique est l'**organisme de gestion du DPC (OGDPC)** qui comporte différentes instances dont des commissions scientifiques indépendantes. Il enregistre et valide les organismes de DPC (ODPC). Les validations sont en cours pour les hôpitaux qui se sont enregistrés cette année. **C'est sur le site OGDPC que l'on consulte les programmes disponibles et**

que les ODPC déposent leur programme.

- Les organismes de DPC (ODPC) sont publics ou privées (hôpitaux, universités, sociétés savantes, sociétés d'enseignement post universitaires, entreprises de communication dans la santé, particuliers...) et proposent des programmes auxquels on peut s'inscrire. L'indépendance financière vis à vis de l'industrie est un critère principal de sélection par l'OGDPC pour être ODPC. Un ODPC (un hôpital par exemple) est libre déposer un programme ouvert aux médecins et/ou aux paramédicaux et/ou médecins libéraux. Certaines « sociétés savantes » ont été pré-vali-

dées en 2013 comme la société française de pathologie, d'immunologie. La SFC pourra certainement être ODPC et proposer des programmes DPC indépendants et sans lien avec l'industrie. Il faut l'espérer car l'offre de formation sur OGDPC est actuellement pauvre en cardiologie.

- Les CME et leur président doivent promouvoir, soutenir, orienter le DPC.

- Le conseil de l'ordre des médecins recueille et les justificatifs individuels de DPC.

- L'ANFH (association nationale pour la formation permanente du personnel hospitalier) collecte et gère les fonds consacrés au DPC des médecins. Un hôpital peut décider ne pas y adhérer.

La méthode DPC (tableau résumé des méthodes HAS)

Il faut aller sur le site de l'HAS et lire les fiches techniques DPC qui expliquent comment une revue de bibliographie, une RMM, une réunion médico-chirurgicale peuvent devenir un programme DPC.

Les principes sont simples mais leur mise en pratique sera plus difficile. Le point délicat est l'évaluation des programmes de formation (ex : en quoi une formation théorique a modifié les pratiques). Il faut trouver des indicateurs simples, reproductibles, fiables sans faire de la recherche clinique.

Quelques exemples de programme

Un programme de DPC doit être conforme à une orientation nationale ou régionale et respecter la méthodologie HAS. A chacun de trouver des solutions selon ses activités et ses priorités. Les possibilités de programme sont multiples (tableau).

Pour un hôpital :

1- **Transformer ce qui existe déjà en un programme DPC**

2- Une approche à dominance cognitive devient programme de DPC si elle est complétée par une

		Méthodes de DPC	
1	programme à dominance pédagogique (en groupe ou individuelle)	1 congrès, séminaire, formation universitaire 1 bibliographie 1 e learning 1 DU...	A compléter par une activité d' APP
1	programme à dominance APP	1 RMM, revue des erreurs médicamenteuses 1 RCP ; réunions médico-chirurgicales 1 Analyse a priori des risques 1 Suivi d'indicateurs type IPPAQS 1 Chemin clinique, patient traceur 2 Suivi d'indicateurs	A compléter par une activité théorique
1	Autres	1 Accréditation des médecins exerçant une activité à risque 1 Programme d'éducation thérapeutique 1 Formateur pour des activités de DPC 1 Publication d'un article scientifique	

Tableau : Liste non exhaustive des méthodes de DPC pour les médecins. Certains DU (liste non publiée) valideront le DPC sans y associer d'APP.

activité d'analyse des pratiques et inversement. Par exemple pour une réunion de bibliographie : 9 par an minimum, bilan annuel comportant les « actions » entreprises (par exemple un protocole mis à jour après de nouvelles recommandations). Même exercice avec les réunions de concertation pluridisciplinaires et autres staffs médico-chirurgicaux, le COMEDIS, le CLUD, le CLIN...

3- Un médecin veut **une formation qui n'est pas dans OGDPC**. On peut faire un programme individuel ou pour quelques médecins incluant cette formation. Il peut s'agir de congrès, d'abonnements à une revue, de formations diverses à partir du moment où elle est intégrée dans une démarche DPC. Ceci n'est possible que si l'hôpital est ODPC.

4- **Le programme idéal pour un hôpital :**

- 1 Etre intra-hospitalier pour l'APP et la formation théorique, collectif, ouvert aux paramédicaux
- 2 Etre utile, simple
- 3 Pas trop chronophage +++

Exemple : à partir d'une erreur médicamenteuse (RMM) ; analyse des causes ; formation médecins et paramédicaux ; changement de pratiques ; évaluation.

Comment valider son DPC

Il faut valider UN programme de DPC chaque année. Chaque praticien est libre et responsable de son DPC. Ce programme est interne ou externe à l'hôpital.

Il existe d'autres façons de valider le DPC :

- Certains diplômes d'université, dont la liste n'est pas encore établie, valideront un DPC annuel sans obligation d'APP.
- Etre formateur pour une formation de DPC, publier un article scientifique
- L'accréditation des médecins exerçant une spécialité ou une activité à risque.

Le financement

Beaucoup d'hôpitaux ont confié la gestion du DPC à l'ANFH. Le financement du DPC médical a deux sources: la cotisation des établissements (0.5% en CHU, 0.75% en CH de la masse salariale des médecins) et la contribution de l'industrie pharmaceutique proportionnelle au chiffre d'affaire annuel. Une demande d'accord de prise en charge à l'ANFH pour un programme DPC déclenche un forfait de 750 euros issu de la contribution de l'industrie.

Seules les formations déposées dans OGDPC sont prises en charge.

Chaque établissement va s'organiser via la CME et/ou une commission DPC pour répartir les sommes entre les praticiens. Un praticien peut faire une formation dont le coût est élevé une année puis valider en interne à coût nul ou faible l'année suivante.

L'ANFH rembourse les frais pédagogiques, les frais de déplacement et les frais de traitement. Il existe un formulaire sur le site de l'ANFH pour faire une demande de prise en charge.

Il persiste des interrogations.

- **Les frais de traitement** correspondent au coût pour l'établissement de l'absence des praticiens (217,5 euros par demi-journée). L'établissement peut en demander le remboursement; la somme est plafonnée à 30% du coût total du programme de DPC. Comment ce budget sera-t-il ensuite utilisé ?

- Quel est le devenir à long terme du budget DPC s'il n'est pas utilisé complètement chaque année ?

- Quelles informations auront-nous sur notre compte ?

La logistique

Organiser le DPC est lourd et va demander une logistique, en particulier du temps de secrétariat. Tout dépend de l'établissement.

Conclusion

On fera le bilan du DPC dans quelques années. Il ne fonctionnera que si les médecins sont motivés. La complexité et la rigidité de la méthodologie risquent de l'emporter sur les objectifs médicaux. Il faut essayer d'être simple, pragmatique et faire du DPC utile pour sa pratique médicale et pour l'hôpital.

Acronymes

- **ANFH** : agence nationale pour la formation permanente du personnel hospitalier

- **APP** : analyse des pratiques professionnelles

- **CSI** : commission scientifique indépendante

- **DPC** : développement professionnel continu

- **HAS** : haute autorité de santé

- **ODPC** : organisme DPC (un hôpital par exemple)

- **OGDPC** : organisme gestionnaire du DPC (pilote national du DPC).

Péricardite tuberculeuse : revue de la littérature

Q. FISCHER, P. JOURDAIN, F. FUNCK,

Service de cardiologie, centre hospitalier R. DUBOS, Pontoise

Mots Clés : Tuberculose, péricardite, tamponnade, péricardite tuberculeuse.

Résumé

La tuberculose reste au plan mondial une cause importante de morbi-mortalité avec de fortes disparités géographiques et populationnelles. La France est aujourd'hui un pays considéré à faible incidence de tuberculose avec une diminution du nombre de cas depuis quelques années sur le territoire, à part en Île de France où la progression est constante. La péricardite tuberculeuse est une localisation rare de la maladie mais potentiellement fatale par tamponnade ou péricardite constrictive. La présentation clinique étant très variable, le diagnostic de certitude est difficile à poser mais de nombreux outils permettent d'orienter le diagnostic afin de proposer un traitement efficace.

Introduction

La tuberculose reste une cause importante de morbidité et de mortalité sur le plan mondial. D'après l'Organisation mondiale de la santé, avec 1,3 millions de décès en 2010, la tuberculose est la deuxième cause infectieuse de mortalité, après le VIH. Cependant, le taux d'incidence varie beaucoup entre les différentes régions du globe, de plus de 300/10⁵ dans la plupart des pays d'Afrique où la prévalence du VIH est élevée, à moins de 10/10⁵, dans la plupart des pays occidentaux. [1]

La France est actuellement considérée à faible incidence de tuberculose avec 5187 cas de tuberculose déclarés en 2010, soit 8,1/10⁵ habitants. Cette incidence est en baisse depuis plusieurs années sur le territoire (diminution de 23% en 10 ans => incidence de 6714, soit 11,1/10⁵ habitants en 2000). Cependant cette incidence est toujours élevée dans certaines régions françaises telles que l'Île-de-France avec 16,3 cas pour 100.000 habitants et dont l'incidence augmente progressivement (augmentation des cas de tuberculose de 3,1% entre 2009 et 2010). [2]

Cette hausse est liée à une augmentation du nombre de cas en Essonne, en Seine-Saint-Denis et dans le Val-de-Marne, alors que ce nombre a baissé à Paris, en Seine-et-Marne et dans le Val-d'Oise et est resté stable dans les Yvelines. Les 2 départements franciliens

ayant l'incidence la plus élevée sont respectivement la Seine-Saint-Denis (31,4/10⁵) et Paris (22,1/10⁵). [2]

La structure par âge et par sexe des cas déclarés en 2010 était similaire à celle observée les années précédentes, avec 60% d'hommes et un âge médian de 44 ans. Le risque de tuberculose est également plus élevé dans les populations vivant ou ayant vécu à une époque ou dans une zone géographique à forte prévalence de tuberculose. C'est le cas des personnes âgées nées en France dont les tuberculoses correspondent pour une large part à des réactivations d'infections acquises parfois plusieurs décennies avant le développement de la maladie, à un moment où la tuberculose était plus fréquente qu'aujourd'hui en France (80/10⁵ en 1960). C'est le cas également des personnes nées dans des régions à forte incidence de tuberculose, telles que l'Asie ou l'Afrique. Enfin, le risque de tuberculose est plus élevé dans certaines zones et notamment au sein de grandes agglomérations, où la proportion de personnes vulnérables est souvent plus élevée et les flux migratoires importants. [2]

Alors que la majorité des tuberculoses actives touche le système respiratoire, plusieurs études rapportent une augmentation récente de l'incidence des tuberculoses extra-pulmonaires. Ainsi, aux États-Unis, la proportion de tuberculose extra-pulmonaire est passée de 16% en 1993 à 20,4% en 2008, avec une prépondérance des formes ganglionnaires (41%) puis les atteintes pleurales (17,7%), ostéoarticulaires (11%), péritonéales (6,1%), urogénitales (5,3%), et méningées (4,7%). [3]

Trois facteurs de risques indépendants ont été identifiés comme prédisposant à une forme extra-pulmonaire = sujets de « race noire », sexe féminin et co-infection par le VIH. [4]

Plus récemment, un travail du même groupe suggère que l'infection par une souche Beijing/w pourrait faciliter le développement d'une atteinte extra-pulmonaire. [5]

Il semble donc que l'incidence des formes extra-thoraciques dépende non seulement de la région géographique et de l'ethnie, mais aussi de la souche de *Mycobacterium tuberculosis*.

Clinique

La présentation clinique est variable :

Mise au point

- Signes généraux avec fièvre persistante,
- Péricardite aiguë avec ou sans épanchement,
- Tamponnade cardiaque,
- Péricardite constrictive.

Il s'agit d'une pathologie grave, notamment du fait de ses 2 principales complications que sont la tamponnade cardiaque et la péricardite constrictive, dont l'incidence est beaucoup plus importante que dans les autres étiologies de péricardite avec respectivement un risque d'évolution vers une péricardite constrictive dans 30 à 50% des cas et de survenue d'une tamponnade dans 10% des cas.

C'est pourquoi le taux de mortalité d'une péricardite tuberculeuse avec un épanchement péricardique non traité avoisine les 85%. [6]

Malgré un traitement anti-tuberculeux adapté et de longue durée (6 mois), la péricardite tuberculeuse reste une pathologie grave avec un taux de mortalité globale de 26%. [7]

Devant cette variabilité clinique, il est indispensable d'effectuer des examens complémentaires pour confirmer le diagnostic.

Examens complémentaires radiologiques

1. Echographie transthoracique

La première description échographique de la structure péricardique dans la péricardite tuberculeuse a été probablement effectuée par Chia et ses collègues qui ont décrit des structures linéaires échodenses faisant protrusion dans la cavité péricardique et ayant un aspect fibrineux. [8]

Plus tard, il a été démontré par l'équipe de Liu qu'un péricarde épaissi avec présence de franges fibrineuses étaient très spécifiques (respectivement 94 et 88%) alors qu'un exsudat intra-péricardique avait une haute sensibilité (100%) mais une faible spécificité (22%) dans le diagnostic de péricardite tuberculeuse. [9]

Enfin, une étude de 2004 a montré que certaines anomalies échographiques, telles que la présence de franges fibrineuses perpendiculaires au péricarde ou d'un exsudat intra-péricardique épais avec des dépôts fibrineux, étaient beaucoup plus fréquentes dans la péricardite tuberculeuse que dans la péricardite chronique idiopathique [10] (Figure).

Concernant le diagnostic de péricardite constrictive, il faut tout d'abord rechercher une dilatation modérée du massif artériel contrastant avec des ventricules de taille normale ou diminuée. Ensuite il faut examiner attentivement le péricarde pour rechercher un épaississement supérieur à 3mm. Enfin, il faut chercher des arguments hémodynamiques suggestifs d'une constriction tels que de faibles variations du volume et de la pression

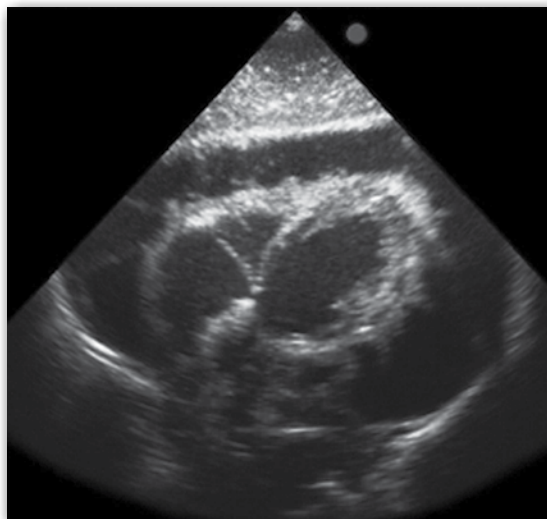


Figure : ETT par voie souscostale montrant les franges péricardiques typiques de la péricardite tuberculeuse.

auriculaire avec un flux de remplissage veineux prédominant en diastole avec présence d'un septum paradoxal à l'inspiration par mouvement brusque de la paroi postérieure en protodiastole. L'écrasement inspiratoire du VG est évocateur d'une péricardite constrictive sévère. L'exploration Doppler permet la recherche d'arguments en faveur d'une constriction tels qu'un flux transmitral de type restrictif (type III de la classification d'Appleton) avec un rapport E/A > 2 et temps de décélération court < 150 ms. Lorsque la constriction est modérée, le flux transmitral peut être faussement rassurant, de type II (E/A entre 1 et 2). On recherche également un flux veineux pulmonaire avec une onde D > onde S, une onde A augmentée en taille et en durée avec un flux tricuspide classiquement de type restrictif E/A > 2. Le flux d'insuffisance pulmonaire suggère une élévation de la pression diastolique du VD avec un aspect typique en dip-plateau.

Les variations respiratoires des flux sont caricaturales et seront à rechercher attentivement via des enregistrements prolongés : à l'inspiration, le flux tricuspide augmente, alors que le flux mitral diminue (d'au moins 25-30 %). En effet, à l'inspiration, l'accroissement du remplissage du ventricule droit entraîne une inversion de la courbure septale vers le ventricule gauche du fait de l'interdépendance ventriculaire dans un sac péricardique rigide. De plus, la dépression intra-thoracique liée à l'inspiration est atténuée au niveau des cavités cardiaques lorsque cet organe est entouré d'une coque fibro-calcaire. Au niveau de l'OG également, à l'inspiration, la pression veineuse pulmonaire diminue alors que la pression de l'OG change peu.

Enfin le Doppler tissulaire apporte des arguments supplémentaires importants par l'analyse des vitesses des anneaux mitral et tricuspide qui montre des vitesses subnormales (E' > 8 cm/s, E/E' < 15, onde S normale), à la dif-

férence de ce qui est observé dans les cardiomyopathies restrictives.

Au final, la sensibilité et la spécificité de cet algorithme dans le diagnostic de péricardite constrictive est respectivement de 89 et 95%. [11]

2. Radiographie thoracique

La radiographie thoracique montre la plupart du temps une cardiomégalie et permet la recherche d'une tuberculose pulmonaire active présente dans 30% des cas ainsi qu'un épanchement pleural associé dans 40 à 60% des cas. [12]

Elle permet également la recherche de calcifications péricardiques dont la présence est désormais rarissime. [13]

3. Scanner et IRM thoracique

L'utilisation du scanner et de l'IRM permet de donner des informations complémentaires à l'échographie, notamment par la recherche d'adénopathies médiastinales non visibles sur la radiographie de thorax [14]. De plus, ils permettent une étude approfondie du péricarde par la mesure exacte de son épaissement. L'IRM permet en sus d'étudier l'inflammation péricardique et l'extension au myocarde. [15]

Tests de production de l'Interféron γ

Ces tests visent à détecter la libération d'IFN gamma par les cellules mononuclées du sang périphérique incubées avec des peptides spécifiques du Bacille de Koch (BK).

Deux tests permettant de mettre en évidence la réponse immunitaire protectrice à l'égard de Mycobacterium Tuberculosis ont été commercialisés :

- QuantiFERON-TB®
- T-SPOT.TB®

Après stimulation par des protéines mycobactériennes, les lymphocytes T spécifiques de M. tuberculosis synthétisent de l'IFN γ . La détection de l'IFN γ est la base de ces nouveaux tests. Le test QuantiFERON-TB® est un système de dosage sur sang total, avec détection de l'IFN γ sécrété par technique ELISA. Le test T-SPOT.TB® est une technique ELISPOT [16].

Ces tests présentent de nombreux avantages : [17]

- Non influencés par la vaccination par le BCG contrairement à l'IDR,
- Une seule prise de sang suffisante tandis que les tests tuberculiques nécessitent une technique parfaite pour la fiabilité de l'interprétation des résultats, que le patient revienne pour la lecture et un opérateur entraîné à la lecture du résultat,
- Spécificité de 99% pour le QuantiFERON-TB Gold et de 93% pour le T-SPOT, contre 60% pour l'IDR,
- Sensibilité élevée chez les immunodéprimés

(Se = 78-90%) et chez les VIH séropositifs (Se = 90,9%),

- Valeur prédictive positive importante dans l'infection tuberculeuse et ce d'autant plus dans les zones de faible prévalence,
- Valeur prédictive négative = Un résultat négatif reste fiable à trois mois d'une exposition documentée, vis-à-vis du risque de développement d'une tuberculose maladie pendant une période de 2 ans.

Cependant, ces tests reflètent la mémoire immunitaire et ne témoigne pas forcément d'une infection tuberculeuse active. De plus ils ne permettent pas de savoir si l'infection est ancienne ou récente. Leurs indications restent limitées [16] :

- Pour réaliser l'enquête autour d'un cas, uniquement chez les adultes (de plus de 15 ans),
- Pour les professionnels de santé lors de leur embauche, et pour ceux travaillant dans un service à risque, c'est-à-dire dans les mêmes conditions que celles préconisées par les recommandations sur l'IDR (cf. les articles R. 3112-1 et R. 3112-2 du Code de la santé publique),
- Pour aider au diagnostic des formes extrapulmonaires de la tuberculose-maladie souvent difficiles à étiqueter,
- Avant la mise en route d'un traitement par anti-TNF α dans les mêmes conditions que les Recommandations de l'Afssaps.

La péricardite tuberculeuse est donc une bonne indication à la réalisation d'un test de production de l'Interféron γ , mais ces tests ne sont pas encore remboursés par la sécurité sociale malgré les recommandations de l'HAS (Coût : 25 euros + prix du prélèvement).

Il est également recommandé d'effectuer un examen cyto bactériologique des crachats, un tubage gastrique voire une fibroscopie bronchique avec aspiration bronchique en cas de négativité des examens précédents. Ces examens doivent être effectués 3 jours de suites avec examen direct + culture bactériologique. De même, un examen des urines avec recherche de BK urinaires doit être effectué en première intention pour rechercher une autre localisation de la tuberculose.

De même, il est conseillé de rechercher un déficit immunitaire avec prescription d'un hémogramme, une sérologie VIH, un dosage des immunoglobulines ainsi qu'un immunophénotypage des lymphocytes.

Ces différents examens permettent d'orienter le diagnostic, cependant ils ne sont pas suffisants pour conclure. Le diagnostic de péricardite tuberculeuse est certain si on isole le BK dans le liquide péricardique ou si on observe un granulome épithélioïde et géantocellulaire avec présence de nécrose caséuse sur la biop-

sie péricardique.

Ponction péricardique

La ponction péricardique est un examen essentiel qui doit être réalisé devant toute suspicion de péricardite tuberculeuse [18].

Macroscopiquement, on retrouve un liquide séro-hématique dans 80% des cas [19].

L'examen cytologique montre une hyperleucocytose avec augmentation du nombre de lymphocytes et de monocytes.

L'analyse biochimique retrouve un liquide exsudatif avec un taux élevé de protéines > 35g/L ou la positivité d'un des critères de Light (LDH > 200 ou rapport LDH pleuraux / sériques > 0,6 ou rapport protéines pleurales/sériques > 0,6).

L'examen bactériologique classique recherche la présence de bacilles acido-alcool-résistants (BAAR) à l'examen direct (positif dans 0 à 42% des cas [19]) puis culture du BK sur milieu de Lowenstein (positif dans 53% des cas) ou milieu liquides (positif dans 75% des cas). [20]

En plus de ces analyses classiques, on peut proposer des examens supplémentaires sur le liquide péricardique pour améliorer la performance diagnostique (Tableau).

La technique d'amplification génétique du BK par PCR (Polymerase Chain Reaction) offre l'avantage d'un diagnostic rapide en moins de 2 heures, avec une sensibilité de 81 % et une spécificité de 75 %. [21]

- Le dosage de l'Adénosine désaminase (ADA) est un bon marqueur lorsqu'il est élevé, avec sensibilité de 94 % et une spécificité de 68 % pour une valeur seuil à 30 U/L [22] contre respectivement 87 % et 89 % pour une valeur seuil de 40 U/L [23],

- Le dosage de l'IFN- γ a une sensibilité 92% et une spécificité 100% pour une valeur seuil supérieure à 50 pg/L [23],

- Le dosage du lysozyme a une sensibilité de 100% et une spécificité de 91% pour une valeur seuil supérieure à 6,5 μ g/dL. [24]

Biopsie péricardique

Une étude prospective dans une zone d'endémie tuberculeuse a comparé l'examen du liquide péricardique et l'examen histologique sur la biopsie péricardique et a montré la supériorité de la culture par rapport à l'histologie dans le diagnostic de péricardite tuberculeuse. [25]

C'est pourquoi la ponction péricardique est effectuée en première intention, d'autant plus qu'elle est plus facilement réalisable que la biopsie et moins invasive. De plus, la sensibilité de la biopsie péricardique est extrêmement variable de 10 à 64%. [26]

La biopsie péricardique ne devrait donc être effectuée qu'en cas de négativité de l'examen du liquide péricardique.

Test	Sensibilité	Spécificité
PCR BK	81%	75%
ADA > 40 U/L	87%	89%
IFN- γ > 50 pg/L	92%	100%
Lysozyme > 6,5 μ g/dL	100%	91%

Tableau : Tableau récapitulatif des performances diagnostiques des tests biochimiques effectués sur le liquide péricardique.

Néanmoins, la probabilité de positivité de la biopsie péricardique est supérieure lorsqu'elle est effectuée précocement et que de nombreux prélèvements sont effectués, par exemple par péricardoscopie. [27]

La péricardoscopie avec biopsies péricardiques multiples (18 à 20 par patient) semblent également plus sûres et supérieures à l'approche standard. [37]

Traitement

Dans les zones où la tuberculose n'est pas endémique, lorsque les différentes investigations décrites ci-dessus ne permettent pas de poser le diagnostic de péricardite tuberculeuse, il n'y a pas d'indication à débiter un traitement anti-tuberculeux en probabiliste. [28]

1. Antibiotiques

Le traitement de la péricardite tuberculeuse repose sur une quadrithérapie antituberculeuse classique (rifampicine, isoniazide, pyrazinamide et ethambutol) pendant 2 mois puis bithérapie isoniazide et rifampicine pendant 4 mois, soit 6 mois au total.

Il a été démontré qu'une augmentation de la durée du traitement antibiotiques à 9 mois ou plus ne donne pas de meilleurs résultats mais augmente le coût tout en diminuant la compliance. [29]

Bien que les antibiotiques diminuent la mortalité globale à 6 mois dans la péricardite tuberculeuse de 85% à 26% [30], ils ne diminueraient pas le risque de développer une péricardite chronique constrictive, mais la seule étude ayant démontré cela est assez controversée car elle incluait très peu de patients (21 patients au total) et n'utilisait qu'une trithérapie antituberculeuse [31].

2. Intérêt des corticoïdes

Les recommandations de la société européenne de cardiologie de 2004 concernant l'usage des corticoïdes se sont basées sur une Méta-analyse Cochrane de 4 essais thérapeutiques incluant 469 patients au total. [32]

Cette Méta-analyse montrait :

Une diminution du nombre de décès toute causes confondues dans le groupe corticoïdes mais cette diminution n'était pas statistiquement significative (RR = 0.65; 95% CI, 0.36-1.16; $p = 0,14$).

Une diminution également non significative du nombre de péricardectomies (RR= 0.85; 95% CI, 0.51-1.42; p = 0,1)

Une diminution non significative du nombre de tamponnade (RR = 0.45; 95% CI, 0.20-1.05; p = 0,07)

Les auteurs avaient donc conclu que l'adjonction de corticostéroïdes oraux pourrait avoir un effet bénéfique sur les complications de la péricardite tuberculeuse (décès, constriction et tamponnade) mais que ces études publiées étaient trop petites pour pouvoir conclure, d'où la nécessité de faire de larges études contrôlées pour confirmer cette tendance.

Ainsi les recommandations européennes concernant la péricardite tuberculeuse sont les suivantes [33] :

- Indication de donner des corticoïdes oraux avec une dose de charge de 1 à 2 mg/kg par jour pendant 5 à 7 jours, puis diminution progressive sur 6 à 8 semaines car ils permettraient une diminution du nombre de décès, une diminution du nombre de péricardiocentèses et de péricardectomies (level of evidence IIa, class A),
- Si, en dépit de l'association antibiotiques et corticostéroïdes oraux, il y a une évolution vers une péricardite constrictive => indication de péricardectomie (level of evidence B, class I).

Une seule étude s'est montrée statistiquement significative concernant l'utilisation des corticoïdes dans la péricardite tuberculeuse [34].

Cette étude a inclus 383 patients de 1980 à 1984 et suivi pendant 10 ans (143 avec péricardite tuberculeuse constrictive et 240 avec épanchement péricardique sur péricardite tuberculeuse).

Parmi les 240 patients avec épanchement, 122 ont été randomisés entre réalisation ou non d'un drainage péricardique (64 drainés et 58 non drainés).

Les patients étaient ensuite randomisés soit par antibiotiques pendant 6 mois + prednisolone pendant 11 semaines (60 mg/j de J1 à J28 puis 30 mg/j de J29 à J56 puis 15 mg/j de J57 à J70 et enfin 5 mg/j de J71 à J77), soit par antibiotiques + placebo avec un suivi de 10 ans.

Chez les patients en constriction, il y a eu 2 décès soit 3% des patients dans le bras corticoïdes contre 8 soit 11% dans le bras placebo, soit p = 0.098.

Chez les 176 patients avec épanchement sans drainage initial, il y avait nécessité d'une péricardiocentèse répétée => 20 patients soit 23% dans le bras placebo contre 9 soit 10% dans le bras prednisolone, soit p = 0.025.

En analyse multivariée, la prednisolone réduit le taux total de décès après ajustement sur l'âge et le sexe (p=0.044), et réduit le risque de décès par tamponnade (p=0.004).

Cela a ainsi permis aux auteurs de conclure

qu'en l'absence de contre-indication, un corticoïde devrait être prescrit en complément du traitement anti-tuberculeux classique chez les patients avec péricardite tuberculeuse.

La dernière réserve sur l'utilisation des corticoïdes oraux est le manque d'études réalisées chez le sujet VIH positif, qui représente une forte proportion des sujets atteints de péricardite tuberculeuse. Une seule étude a inclus 58 patients VIH positif et les a analysés séparément pour montrer une réduction de la mortalité globale de 50% mais de façon non statistiquement significative (RR=0.50;95% CI, 0.19-1.28; P = 0.15). [35]

L'efficacité des corticoïdes par instillation intrapéricardique a été étudiée dans une étude de 57 patients atteints de péricardite tuberculeuse et n'a montré aucun effet statistiquement significatif sur les critères principaux de jugement tels que la mortalité, par un probable manque de puissance. [36]

3. Fibrinolyse intra-péricardique

Une petite étude contrôlée a évalué l'effet de l'instillation intra-péricardique d'urokinase chez 60 patients atteints de péricardite tuberculeuse pour diminuer l'évolution vers la péricardite constrictive. Celle-ci a montré une diminution du risque d'évolution vers une péricardite constrictive de 38,3% dans le bras urokinase comparé au bras placebo soit un p < 0,0001.

Par contre, il y a eu 13% d'hémorragie intrapéricardique dans le bras urokinase mais aucun décès. [37]

Cependant, d'autres études de plus grande ampleur devraient être effectuées afin d'évaluer l'effet secondaire principal de ce traitement, avant de le proposer en toute sécurité au plus grand nombre.

Conclusion

La péricardite tuberculeuse est une maladie rare mais potentiellement grave malgré un traitement bien conduit avec 26% de mortalité globale à 6 mois. Le contexte socio-démographique en Île-de-France est responsable d'une augmentation progressive de l'incidence de la tuberculose depuis plusieurs années, ravivant ainsi l'intérêt des pouvoirs publics pour cette pathologie afin de proposer des moyens de prévention et de traitement efficace.

Le diagnostic de certitude de la péricardite tuberculeuse est difficile à poser mais de nombreux outils, tels que l'échographie transthoracique, l'imagerie thoracique par radiographie, scanner ou IRM ainsi que les tests de production de l'Interféron Gamma permettent d'orienter le diagnostic. De nouveaux tests ont également

vu le jour tels que le dosage de l'ADA, de l'IFN- γ ou du lysozyme dans le liquide péricardique ? Le diagnostic définitif ne peut être porté que par la présence de BK dans le liquide péricardique ou de granulome épithélioïde et géantocellulaire avec nécrose caséeuse sur la biopsie péricardique.

Les deux complications majeures de la péricardite tuberculeuse sont la tamponnade cardiaque (10% des cas) et péricardite chronique constrictive (30 à 50% des cas).

Le traitement actuellement recommandé dans la péricardite tuberculeuse est une antibiothérapie prolongée pendant 6 mois associée à une corticothérapie systémique à dose progressivement décroissante pendant 11 semaines.

La péricardectomie est quant à elle indiquée chez les patients ayant une péricardite constrictive calcifiée. Chez les patients avec une péricardite constrictive non calcifiée, un traitement médicamenteux doit être systématiquement testé avant d'envisager la chirurgie.

Références

[1] W.H.O. Treatment of tuberculosis: guidelines. 4th ed; 2009 [WHO/HTM/TB/2009.420].

[2] Delphine Antoine, Didier Che, Tuberculosis cases reported in France in 2010, Institut de veille sanitaire, BEH 24-25 / 12 juin 2012

[3] C.D.C. Reported tuberculosis in the United States. GA, U.S: Department of Health and Human Services C; 2009

[4] Yang Z, Kong Y, Wilson F, et al. Identification of risk factors for extrapulmonary tuberculosis. *Clin Infect Dis* 2004;38:199—205.

[5] Kong Y, Cave MD, Zhang L, et al. Association between Mycobacterium tuberculosis Beijing/W lineage strain infection and extrathoracic tuberculosis: Insights from epidemiologic and clinical characterization of the three principal genetic groups of M. tuberculosis clinical isolates. *J Clin Microbiol* 2007;45:409—14.

[6] Spodick DH. Infectious pericarditis. In: Spodick DH, editor. *The Pericardium: A Comprehensive Textbook*. New York: Marcel Dekker; 1997. p. 260—90.

[7] Wiysonge CS, Ntsekhe M, Gumede F, et al: Excess mortality in presumed tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 27:958, 2006

[8] Chia BL, Choo M, Tan A, et al. Echocardiographic abnormalities in tuberculous pericardial effusion. *Am Heart J* 1984;107:1034—5

[9] Liu PY, Li YH, Tsai WC, et al. Usefulness of echocardiographic intrapericardial abnormalities in the diagnosis of tuberculous pericardial effusion. *Am J Cardiol* 2001;87:1133—5

[10] George S, Salama AL, Uthaman B, et al: Echocardiography in differentiating tuberculous from chronic idiopathic pericardial effusion. *Heart* 90:1338-1339, 2004

[11] Sengupta PP, Mohan JC, Mehta V, et al: Accuracy and pitfalls of early diastolic motion of the mitral annulus for diagnosing constrictive pericarditis by tissue Doppler imaging. *Am J Cardiol* 93:886-890, 2004

[12] Fowler NO: Tuberculous pericarditis. *JAMA* 266:99-103

[13] Strang JI: Tuberculous pericarditis in Transkei. *Clin Cardiol* 7:667-670, 1984

[14] Cherian G, Habashy AG, Uthaman B, et al: Detection and follow-up of mediastinal lymph node enlargement in tuberculous pericardial effusions using computed tomography. *Am J Med* 114:319-322, 2003

[15] Khera G, Chowdhury V, Singh S, et al: Magnetic resonance imaging of effusive constrictive pericarditis. *Indian Heart J* 57:780-782, 2005

[16] Test de détection de la production d'IFN γ pour le diagnostic des infections tuberculeuses, HAS 2006

[17] Bouvet E, Interféron γ et diagnostic de la tuberculose, un réel progrès ?, *Rev Prat* 2009 ; 59 :896-8

[18] Little WC, Freeman GL: Pericardial disease. *Circulation* 113:1622-1632, 2006

[19] Sagrista-Sauleda J, Permanyer-Miralda G, Soler-Soler J. Tuberculous pericarditis: ten year experience with a prospective protocol for diagnosis and treatment. *J Am Coll Cardiol* 1988;11(4):724—8

[20] Strang G, Latouf S, Commerford P, et al: Bedside culture to confirm tuberculous pericarditis. *Lancet* 338:1600-1601, 1991

[21] Cegielski JP, Devlin BH, Morris AJ, et al. Comparison of PCR, culture, and histopathology for diagnosis of tuberculous pericarditis. *J Clin Microbiol* 1997;35:3254—7.

[22] Cherian G. Diagnosis of tuberculous aetiology in pericardial effusions. *Postgrad Med J* 2004;80:262—6.

[23] Reuter H, Burgess L, van Vuuren W, et al. Diagnosing tuberculous pericarditis. *QJM* 2006;99:827-39

[24] Aggeli C, Pitsavos C, Brili S, et al: Relevance of adenosine deaminase and lysozyme measurements in the diagnosis of tuberculous pericarditis. *Cardiology* 94:81-85, 2000

[25] Strang JI, Kakaza HH, Gibson DG, et al: Controlled clinical trial of complete open surgical drainage and of prednisolone in treatment of tuberculous pericardial effusion in Transkei. *Lancet* 2:759-764 1988

[26] Komsuoglu B, Goldeli O, Kulan K, et al: The diagnostic and prognostic value of adenosine deaminase in tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 16:1126-1130, 1995

[27] Uthaman B, Endry J, Abushaban L, et al: Percutaneous pericardial biopsy: technique, efficacy, safety, and value in the management of pericardial effusion in children and adolescents. *Pediatr Cardiol* 18:414-418, 1997

[28] Mayosi BM, Burgess LJ, Doubell AF: Tuberculous pericarditis. *Circulation* 112:3608-3616, 2005

[29] Mayosi BM, Volmink JA, Commerford PJ: Pericardial disease: an evidence-based approach to diagnosis and treatment. in: Yusuf S, Cairns JA, Camm AJ, et al (eds): *Evidence-Based Cardiology*. 2nd ed. London: BMJ Books, 2003, pp 735-748

[30] Wiysonge CS, Ntsekhe M, Gumede F, et al: Excess mortality in presumed tuberculous pericarditis. *Eur Heart J* 27:958, 2006

[31] Dwivedi SK, Rastogi P, Saran RK, et al: Antituberculous treatment does not prevent constriction in chronic pericardial effusion of undetermined aetiology. *Indian Heart J* 49:411-414, 1997

[32] Mayosi BM. Interventions for treating tuberculous pericarditis. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;4:CD000526

[33] The Task Force on the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology Task Force members, Bernhard Maisch, Petar M. Seferovic, Arsen D. Ristic, Raimund Erbel, Reiner Rienmuller, Yehuda Adler, Witold Z. Tomkowski, Gaetano Thiene, Magdi H. Yacoub *European Heart Journal* (2004)

[34] Strang JI, Nunn AJ, Johnson DA, et al. Management of tuberculous constrictive pericarditis and tuberculous pericardial effusion in Transkei: results at 10 years follow-up. *QJM* 2004;97:525—35

[35] Hakim JG, Ternouth I, Mushangi E, et al: Double blind randomised placebo controlled trial of adjunctive prednisolone in the treatment of effusive tuberculous pericarditis in HIV seropositive patients. *Heart* 84:183-188, 2000

[36] Reuter H, Burgess LJ, Louw VJ, et al: Experience with adjunctive corticosteroids in managing tuberculous pericarditis. *Cardiovasc J S Afr* 17:233-238, 2006

[37] Seferovic PM, Ristic AD, Maksimovic R, et al: Diagnostic value of pericardial biopsy: improvement with extensive sampling enabled by pericardioscopy. *Circulation* 107:978-983, 2003

[38] Cui HB, Chen XY, Cui CC : Prevention of pericardial constriction by transcatheter intrapericardial fibrinolysis with urokinase. *Chi Med Sci J* 20:5-10, 2005

AVC ISCHÉMIQUE OU HÉMORRAGIQUE ?



13-0880 - 10/2013 - 13/03/65570603/PM/002 - Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Pradaxa[®]
dabigatran etexilate

SA FORCE : LA DOUBLE PROTECTION

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 E1101. **DONNÉES CLINIQUES** : **Indications thérapeutiques** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique (ES) chez les patients adultes présentant une fibrillation atriale non valvulaire associée à un ou plusieurs des facteurs de risque suivants : Antécédent d'AVC, d'accident ischémique transitoire ou d'embolie systémique, Fraction d'éjection ventriculaire gauche < 40 %, Insuffisance cardiaque symptomatique, classe 2 New York Heart Association (NYHA), Âge ≥ 75 ans, Âge ≥ 65 ans associé à l'une des effectives suivantes : diabète, coronaropathie ou hypertension artérielle. **Posologie et mode d'administration*** : **Posologie** : La dose quotidienne recommandée est de 300 mg (1 gélule de 150 mg deux fois/jour). Le traitement doit être poursuivi au long cours. En cas d'intolérance au dabigatran, les patients doivent être prévenus de la nécessité de consulter immédiatement leur médecin traitant afin de passer à d'autres alternatives thérapeutiques adaptées pour la prévention de l'AVC et de l'ES associée à une fibrillation atriale. Populations particulières : Sujets âgés, patients présentant un risque hémorragique, insuffisance rénale, administration concomitante de Pradaxa et des inhibiteurs puissants de la P-glycoprotéine (P-gp) (amiodarone, quinidine ou vérapamil, poids, sexe, insuffisance hépatique, passage de Pradaxa à un anticoagulant par voie parentérale, passage d'un anticoagulant par voie parentérale à Pradaxa, passage de Pradaxa aux antagonistes de la vitamine K (AVK), passage des AVK à Pradaxa, cardioversion, population pédiatrique, dose oubliée. **Mode d'administration** : Les gélules de Pradaxa doivent être avalées entières avec de l'eau, avec ou sans aliments. Les patients doivent avoir pour instruction de ne pas ouvrir les gélules, car cela pourrait augmenter le risque de saignement. **Contre-indications** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés en rubrique « Liste des excipients » ; Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) (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 intracranienne 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 (héparine, dalteparine, etc.), dérivés de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, apixaban, etc.), sauf en cas de changement de traitement pour Pradaxa ou inversement (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, le tacrolimus et la dronidarone (Cl « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »). Patients 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 (ISRS) ou des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) ; 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*** : **NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Pradaxa 110 mg, gélules : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/007 - CIP 34009 385 262 0 2 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. Pradaxa 150 mg : (60 x 1 gélule) : EU/1/08/442/011 - CIP 34009 419 453 8 0 - Prix : 75,78 € / CTJ ; 2,53 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE** : Médicament soumis à prescription médicale. **Liste I**. Boîtes de 60 x 1 gélule : Remboursées Sec. Soc à 65 % - Agréé collect. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'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** : 20 août 2013. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** : Boehringer Ingelheim International GmbH, D-55216 Ingelheim am Rhein, Allemagne. Représentant local : Boehringer Ingelheim France, 14, rue Jean Antoine de Baïl, 75013 Paris. **Information médicale** : 12, rue André Heet, 51100 Reims - **Information médicale** : 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. Pradaxa communes_FA110-150-MLA-200813-v1.doc

Les événements indésirables associés aux soins : par qui, quand, comment les déclarer ?



Jean-Marie CLÉMENT

Note établie par le professeur Jean-Marie CLÉMENT et Marine BOUTET, juriste en droit de la santé

Le risque médical est désormais reconnu et indemnisé lorsqu'il a fait perdre des chances au patient de survivre ou de mieux vivre et s'il n'y avait aucune alternative thérapeutique lui permettant d'échapper à ce risque. La loi du 4 mars 2002 relative aux droits des malades et à la qualité du système de santé a identifié ce risque aux accidents médicaux, aux infections nosocomiales et, aux affections iatrogènes.

Doit-on faire une distinction entre événement indésirable (EI) et événement indésirable grave (EIG) ? La loi (article L.1413-14 du Code de la santé publique) fait ce distinguo entre événement indésirable et événement indésirable grave puisqu'il y a écrit que : « tout professionnel (en pratique libéral) ou établissement de santé ayant constaté une infection nosocomiale ou tout autre événement indésirable grave lié à des soins réalisés lors d'investigations, de traitements ou d'actions de prévention doit en faire la déclaration au directeur général de l'Agence régionale de santé ». On observera que pour les seules infections nosocomiales le mot d'évènement n'est pas lié à sa gravité alors que pour les affections iatrogènes et les accidents médicaux de matériovigilance ou de biovigilance la notion de gravité apparaît. Or les décrets subséquents codifiés en R. 6111-1 du Code de la santé publique font référence aux seuls événements indésirables. Ainsi tout événement indésirable quelque soit son niveau de gravité doit être signalé sans tarder au praticien hospitalier de référence s'il s'agit de pratique en établissement sanitaire et directement à l'Agence régionale de santé si le professionnel de santé exerce en libéral. Le niveau de gravité est parfois difficilement identifiable dès l'apparition de l'évènement indésirable pour que à sa source le professionnel n'ait pas à s'interroger sur le degré de gravité et le déclare incontinent. En outre si cela était le cas comment objectiver la gravité d'un événement si ce n'est celui ou ceux qui entraînent la mort du patient ? Le niveau de gravité est laissé au discernement du praticien hospitalier référent médical de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH), dont chaque établissement

sanitaire est doté sous la responsabilité du directeur chef d'établissement qui doit mettre en place une gestion des risques associés aux soins dans l'établissement qu'il dirige et vérifier son opérationnalité en permanence.

Que faut-il entendre par événement indésirable ? Tout événement qui n'est pas cohérent avec le résultat attendu des soins et cela pour la gestion des médicaments, pour l'utilisation des biomatériaux, pour les infections nosocomiales. Dans ce sens il vaut mieux pêcher par excès que par défaut.

Qui déclare ?

Le signalement des événements indésirables associés aux soins est la base de toute politique de sécurité des soins, c'est entendu : cependant le déclarant que se soit un professionnel de santé en libéral ou un professionnel de santé en établissement sanitaire (la notion de professionnel de santé comprend au sens large: les médecins, les auxiliaires médicaux, les infirmières, les aides-soignantes). Il est évident que la déclaration peut porter tort à la réputation d'un service, c'est pour cela que l'Académie de médecine dans un rapport du 21 février 2012 a recommandé « qu'un texte inclus dans le Code de la santé publique mette fin, dans des conditions strictes, à ce contexte d'insécurité juridique nuisible au bon développement de la politique de qualité – sécurité dans les soins donnés aux patients en France ». Cette demande a été entendue puisqu'il la loi n° 2013-316 du 16 avril 2013 confirme le rôle de **lanceur d'alerte** et lui octroie une protection idoine pour lui permettre de divulguer des informations qui auraient pu être scellées dans d'autres circonstances.

A qui déclarer ?

1) Le cas des infections nosocomiales

Dans le cas des infections nosocomiales l'article R. 6111-16 du Code de la santé publique dispose que : « tout médecin, pharmacien, chirurgien-dentiste, sage-femme ou membre du personnel paramédical qui, dans l'exercice de ses missions au sein d'un des établissements de santé constate un ou plusieurs cas d'infections nosocomiales, en

informe :

- d'une part, le praticien responsable du pôle d'activité dans lequel le ou les cas sont apparus (les établissements publics) ou le médecin responsable du ou des patients (autres établissements de santé et les groupements de coopération sanitaire) ;

- d'autre part, le praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière (EOHH).

Il appartient au praticien de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière d'**apprécier** si le ou les cas dont il a été avisé correspondent aux critères de signalement suivant (Article R. 6111-13 du Code de la santé publique):

« 1° Les infections nosocomiales ayant un caractère rare ou particulier, par rapport aux données épidémiologiques locales, régionales ou nationales, du fait :

a) Soit de la nature, des caractéristiques ou du profil de résistance aux anti-infectieux de l'agent pathogène en cause ;

b) soit de la localisation de l'infection chez les personnes atteintes ;

c) Soit de l'utilisation d'un dispositif médical ;

d) Soit de procédures ou pratiques pouvant exposer ou avoir exposé, lors d'un acte invasif, d'autres personnes au même risque infectieux ;

2° Tout décès lié à une infection nosocomiale ;

3° Les infections nosocomiales suspectes d'être causées par un germe présent dans l'eau ou dans l'air environnant ;

4° Les maladies faisant l'objet d'une transmission obligatoire de données individuelles à l'autorité sanitaire en application de l'article R. 3113-2 et dont l'origine nosocomiale peut être suspectée. »

2) Le cas de la biovigilance

Rappelons que « la biovigilance a pour objet la surveillance des incidents et des risques d'incidents relatifs aux éléments et produits du corps humain utilisés à des fins thérapeutiques, et aux produits, autres que les médicaments, qui en dérivent, aux dispositifs médicaux les incorporant et aux produits thérapeutiques annexes, ainsi que des effets indésirables résultant de leur utilisation ».

La biovigilance compte le signalement et la déclaration de tout incident et de tout effet indésirable susceptible d'être dû aux produits mentionnés ci-dessus, qu'ils aient été ou non utilisés, ou aux activités concernant ces produits (Article R. 1211-30 du Code de la santé publique).

3) Le cas de la matériovigilance

Il s'agit du signalement des incidents et des risques d'incidents mentionnés aux articles R. 5212-14 et R. 5212-15 du Code de la santé publique.

- Signalements obligatoires et sans délai :

Les utilisateurs d'un dispositif ayant connaissance

d'un incident ou d'un risque d'incident mettant en cause un dispositif ayant entraîné ou susceptible d'entraîner la mort ou la dégradation grave de l'état de santé d'un patient, d'un utilisateur ou d'un tiers doivent le signaler sans délai à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

- Signalements facultatifs :

1° Réaction nocive et non voulue se produisant lors de l'utilisation d'un dispositif médical conformément à sa destination ;

2° Réaction nocive et non voulue résultant d'une utilisation d'un dispositif médical ne respectant pas les instructions du fabricant ;

3° Tout dysfonctionnement ou toute altération des caractéristiques ou des performances d'un dispositif médical ;

4° Toute indication erronée, omission et insuffisance dans la notice d'instruction, le mode d'emploi ou le manuel de maintenance.

Quand déclarer ?

Dès l'apparition de l'événement c'est à dire dès que son authenticité ne fait plus de doute. Cette déclaration à la source est seul gage de son efficacité dans la lutte contre les infections nosocomiales, les affections iatrogènes et les accidents médicaux.

Comment déclarer ?

Dans les établissements de santé la déclaration s'incarne dans un processus de gestion des risques lié aux soins dont tout établissement de santé doit disposer. Le professionnel de santé témoin d'un événement indésirable doit le signaler au praticien hospitalier référent membre de l'équipe opérationnelle d'hygiène hospitalière qui doit ensuite discerner si cet événement est suffisamment grave pour le déclarer au directeur général de l'Agence régionale de santé et à l'Agence nationale de sécurité des médicaments et des produits de santé.

Qu'est ce que la gestion des risques ?

La gestion des risques associés aux soins vise selon les dispositions de l'article R. 6111-1 du Code de la santé publique « à prévenir l'apparition d'événements indésirables associés aux soins et, en cas de survenance d'un tel événement, à l'identifier, à en analyser les causes, à en atténuer ou à en supprimer les effets dommageables pour le patient et à mettre en œuvre les mesures permettant d'éviter qu'il se reproduise. »

C'est au directeur chef d'établissement (c'est à dire le représentant légal) après concertation avec le président de la commission médicale d'établissement en établissement public ou avec le représentant des médecins en établissement privé d'organiser la lutte contre les infections nosoco-

miales associées aux soins. Cette organisation vise (Article R. 6111-2 du Code de la santé publique) :

1° A mettre en œuvre des actions de formation des personnels et des actions de communication en direction des personnels et des usagers permettant de développer la culture de sécurité dans l'établissement ;

2° A disposer d'une expertise relative à la méthodologie de gestion des risques associés aux soins, en particulier l'analyse des événements indésirables ;

3° A permettre à la commission médicale d'établissement ou à la conférence médicale d'établissement de disposer des éléments nécessaires pour proposer le programme d'actions mentionné aux articles L. 6144-1 et L. 6161-2, associés aux soins ;

4° A permettre à la commission médicale d'établissement ou à la conférence médicale d'établissement de disposer des éléments nécessaires à l'élaboration d'un bilan annuel des actions mises en œuvre ;

5° A assurer la cohérence de l'action des personnels qui participent à la lutte contre les événements indésirables associés aux soins.

Quel lien avec l'accréditation des praticiens hospitaliers ?

La Haute autorité de santé a publié en mars 2012 un recueil de recommandation pour améliorer les

pratiques et la sécurité des soins (<http://www.has-sante.fr/> - 220 pages). La fiche n° 4 de ce recueil (page 83 et s.) met l'accent sur les obligations des médecins. Ils doivent satisfaire aux exigences du programme de leur spécialité qui prévoit :

- de déclarer les événements porteurs de risques médicaux (EPR) c'est à dire les événements indésirables qui n'ont pas causé de dommages graves au patient ;

- mettre en œuvre les recommandations individuelles résultant de l'analyse des événements porteurs de risques médicaux qu'ils ont déclaré ;

- mettre en œuvre les recommandations générales ;

- participation aux activités d'évaluation des pratiques professionnelles et de perfectionnement des connaissances du programme de leur spécialité (liste des recommandations, revue de mortalité et de morbidité, formation...)

L'accréditation est délivrée au médecin qui ont, pendant une période de douze mois pour les médecins engagés pour la première fois et de quatre ans pour le renouvellement de l'accréditation, satisfait aux exigences du programme de leur spécialité.

En conséquence, il est plus prudent de déclarer tous les événements indésirables, il sera moins préjudiciable de tout déclarer qu'un seul oubli qui pourrait remettre en cause la qualité des soins.

Le marché des médicaments à l'hôpital : entre évaluation et régulation

Marine AULOIS, Marie BAUMEVIEILLE, Inna GRIDCHYNA, Céline PULON,
Laboratoire de droit et économie pharmaceutiques,
Université Bordeaux-Segalen INSERM U657

La performance de la qualité des soins est un enjeu important du secteur hospitalier, et les médicaments jouent un rôle majeur dans ce processus. Même s'il ne représente que 6,5 % de la dépense hospitalière (1), le marché des médicaments à l'hôpital est un marché qui connaît une croissance soutenue (2) : de 1999 à 2009, le taux de croissance moyen annuel y est de 8,8 % alors qu'il n'est que de 4,5 % sur le marché officinal pour la même période (3).

En outre, l'hôpital participe à 21,4 % de la totalité du marché pharmaceutique français en valeur. Par ailleurs, le marché hospitalier est concentré sur quelques classes thérapeutiques : les anticancéreux, les anti-infectieux et les médicaments dérivés du sang y dominent en valeur et représentent plus de 60 %. Autre particularité de ce marché hospitalier, il est très resserré puisque les dix produits les plus vendus représentent 28,6 % du

marché.

De longue date, la Cour des comptes(4) souligne la forte augmentation des dépenses de médicaments à l'hôpital, celle-ci étant essentiellement liée à un effet de structure avec l'arrivée de nouveaux médicaments, plus coûteux, qui remplacent des produits plus anciens. Eu égard à sa croissance galopante depuis de nombreuses années (5) et dans un contexte de maîtrise des dépenses de santé, les pouvoirs publics s'intéressent de plus en plus au marché du médicament à l'hôpital.

Certes, le mode d'évaluation mis en place pour l'accès au marché permet d'adapter l'offre nationale aux besoins spécifiques de l'établissement (I), mais celui-ci devra répondre de ses dépenses pharmaceutiques dans une perspective de régulation de plus en plus importante (II).

I- UNE ADAPTATION DE L'OFFRE AUX BESOINS DE CHAQUE ÉTABLISSEMENT

Après avoir obtenu une autorisation de mise sur le marché (AMM), pour pouvoir accéder au marché hospitalier, une spécialité pharmaceutique doit faire l'objet d'une évaluation par la Commission de la transparence en vue de son inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités (A). Par la suite, il appartient à chaque établissement de santé de déterminer, en fonction de ses besoins et de ses spécificités, le panier de médicaments qui lui est nécessaire (B).

A- La définition d'un marché national hospitalier

L'agrément aux collectivités constitue une condition sine qua non pour qu'un médicament puisse être commercialisé sur le marché hospitalier. Néanmoins, outre les médicaments qui ont été évalués par la Commission de la transparence (2), le marché des médicaments à l'hôpital se caractérise par des spécialités pharmaceutiques spécifiques en raison de critères sanitaires particuliers (1).

1- Les particularités du marché des médicaments hospitaliers

Sur le marché hospitalier, on peut trouver des médicaments qui présentent des particularités en raison d'un défaut d'AMM, ou parce qu'ils ne sont disponibles que sur le marché hospitalier, voire, pour certains, parce qu'ils peuvent être dispensés à des malades non hospitalisés. Ainsi, l'article L. 5121-12 du Code de la santé publique prévoit la possibilité pour certains médicaments d'être commercialisés sans l'octroi d'une autorisation de mise sur le marché (6). Même si aucun texte ne l'impose, la gravité des pathologies auxquelles sont destinés ces médicaments implique leur mise à disposition préférentiellement en milieu hospitalier. L'utilisation de ces médicaments est soumise à une autorisation délivrée par le directeur général de l'Afssaps (ANSM) pour une durée déterminée. Cette autorisation temporaire d'utilisation (ATU) est octroyée lorsque l'efficacité et la sécurité des médicaments sont fortement présumées, dans le cas de maladies graves sans alternative thérapeutique satisfaisante, et pour lesquels la demande d'AMM est déposée ou sur le point de l'être (7).

Autre particularité du marché hospitalier, il existe des médicaments dits « réservés à l'usage hospitalier » et d'autres pour lesquels la prescription ne peut être que le fait d'un médecin exerçant en milieu hospitalier, médicaments qui peuvent être prescrits à des patients non hospitalisés. Il s'agit là de restrictions à la prescription et/ou à la dispensation qui peut être imposée par le Committee for Human Products (CHMP) (8), conformément au Code communautaire relatif aux médicaments à

usage humain. Le statut de médicament de prescription restreinte (9) résulte de leur profil pharmacologique ou de leur présomption de nouveauté.

Dans notre droit interne, le Code de la santé publique (10) prévoit que l'AMM peut classer un médicament dans diverses catégories, dont celle des médicaments réservés à l'usage hospitalier ou celle des médicaments à prescription ou prescription initiale hospitalière. Pour les premiers (11), l'article R. 5121-82 du Code de la santé publique énonce les motifs du classement dans cette catégorie : contraintes techniques d'utilisation ou raisons de sécurité d'utilisation, nécessitant que le traitement s'effectue au cours d'une hospitalisation.

Il en résulte que la prescription d'un tel médicament est réservée à un praticien exerçant dans un établissement de santé, que sa dispensation est réservée à la pharmacie à usage intérieur de l'établissement, et que son administration ne peut être effectuée qu'au cours d'une hospitalisation. Enfin, les hôpitaux ont la possibilité de dispenser des médicaments à des patients non hospitalisés. Cette activité de rétrocession (12) se conçoit comme une dérogation à la mission principale pour laquelle une pharmacie à usage intérieur est créée : la dispensation de médicaments aux patients qui sont hospitalisés dans l'établissement dans lequel elle a été ouverte. Étant considérée comme dérogatoire, cette activité de rétrocession fait l'objet d'un système d'autorisation spécifique et de contrôles (13). Ces médicaments figurent sur une liste arrêtée par le ministre chargé de la Santé. Leur inscription sur cette liste est justifiée par des raisons tenant notamment à des contraintes de distribution, de dispensation ou d'administration, à la sécurité de l'approvisionnement ou à la nécessité d'effectuer un suivi de leur prescription ou de leur délivrance (14).

2- L'agrément aux collectivités

Les spécialités pharmaceutiques ne peuvent être achetées, fournies et prises en charge par les collectivités publiques qu'à la condition d'être inscrites sur une liste d'agrément (15). Cette liste est établie par arrêté des ministres chargés de la Santé et de la Sécurité sociale sur demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché. L'inscription d'un médicament sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités repose sur une évaluation réalisée par la Commission de la transparence, commission spécialisée dans l'évaluation du médicament de la Haute Autorité de santé. Celle-ci apprécie le service médical rendu (SMR) par le produit, élément qui prend en compte, d'une part, la gravité de l'affection pour laquelle le médicament est indiqué, et, d'autre part, des données propres au médicament telles que son efficacité, ses effets indésirables, sa place

dans la stratégie thérapeutique, le caractère préventif, curatif ou symptomatique du traitement médicamenteux et son intérêt pour la santé publique. Les spécialités pour lesquelles le service médical rendu est jugé insuffisant au regard des autres médicaments ou thérapies disponibles ne sont pas inscrites sur la liste (16). Enfin, en raison des exigences de qualité et de sécurité des soins mettant en œuvre le médicament, l'inscription peut être assortie de conditions concernant la qualification ou la compétence des prescripteurs, l'environnement technique ou l'organisation de ces soins, et d'un dispositif de suivi des patients traités (17).

Il convient de noter que, si sur le marché officiel, la Commission de la transparence procède à une réévaluation quinquennale des spécialités pharmaceutiques inscrites sur la liste des médicaments remboursables, il n'en est pas de même pour le marché hospitalier. En effet, les textes ne prévoient pas de révision périodique de la liste de spécialités agréées aux collectivités.

Seules sont prévues une réévaluation dans l'hypothèse où une modification significative est intervenue dans les données sur lesquelles a été fondée l'inscription (18) – par exemple dans le cas d'une extension d'indications – ou la possibilité d'une réévaluation du service médical rendu de toute une classe pharmaco-thérapeutique par la Commission de la transparence (19), voire à la demande des ministres chargés de la Sécurité sociale, de la Santé ou de l'Économie (20).

Par son rôle d'évaluation des médicaments au plan national, la Commission de la transparence apparaît ainsi comme un premier filtre, qui sélectionne les seuls médicaments susceptibles d'avoir accès au marché hospitalier.

Il existe une dérogation à ce principe général d'une évaluation de la spécialité pharmaceutique par la Commission de la transparence en vue de son agrément aux collectivités. Tel est le cas des médicaments bénéficiant d'une ATU. Jusqu'à récemment, ils étaient inscrits automatiquement sur cette liste par voie réglementaire (21). Ainsi, le régime dérogatoire en matière d'autorisation de mise sur le marché s'accompagne de la même façon d'un régime dérogatoire en matière de prise en charge (22).

Depuis la loi n° 2011-2012, du 29 décembre 2011, relative au renforcement de la sécurité sanitaire du médicament et des produits de santé, les médicaments en ATU peuvent être achetés, fournis, pris en charge et utilisés par les collectivités publiques sans figurer sur la liste d'agrément aux collectivités.

B- La détermination d'un marché local pour chaque établissement

A l'heure actuelle, plus de 29.000 médicaments

figurent sur la liste des spécialités agréées aux collectivités. A partir de ce panier, chaque établissement va constituer sa propre pharmacopée en fonction des besoins spécifiques à ses patients en termes d'âge ou de pathologie par exemple.

1- La sélection des médicaments par l'hôpital

Créés par une circulaire ministérielle du 30 juin 1976 (23), initialement, les comités du médicament se voulaient des lieux de concertation entre les prescripteurs et les pharmaciens de l'hôpital. Rendue obligatoire au sein de chaque hôpital à partir de 2000 (24), la Commission du médicament et des dispositifs médicaux stériles (COMEDIMS) est un outil d'aide au choix thérapeutique, habilité à promouvoir le bon usage des médicaments dans l'établissement. Elle participe à la politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles, ainsi qu'à la lutte contre les affections iatrogènes à l'intérieur de l'établissement. En particulier, elle a en charge l'élaboration de la liste des médicaments et des dispositifs médicaux stériles dont l'utilisation est préconisée dans l'établissement, et les recommandations en matière de prescription et de bon usage des médicaments (25). Sa démarche s'inscrit dans une perspective d'amélioration de la qualité des soins, avec comme objectif d'aider les prescripteurs à simplifier et à rationaliser leur liste de médicaments (26). De composition pluridisciplinaire (27), elle est à même de détecter les anomalies ou les erreurs dans la chaîne de soins, d'être une force de proposition de recommandations dont elle va assurer la diffusion. Si la loi HPST (28) a entraîné la disparition de ces structures, du moins sur le plan de leur existence juridique, il n'en reste pas moins qu'il appartient à chaque établissement de santé de définir sa politique du médicament et des dispositifs médicaux stériles (29), selon une organisation laissée à sa discrétion.

2- L'intérêt des critères sanitaires pour les comités locaux d'évaluation du médicament

Les hôpitaux français ont le libre choix des médicaments parmi les spécialités inscrites sur la liste des produits agréés aux collectivités. L'élaboration d'une liste de médicaments référencés au sein de chaque hôpital permet de répondre au mieux aux besoins pharmaceutiques propres à chaque établissement de santé. Il leur revient donc de procéder à un travail d'évaluation selon des critères spécifiques.

Se pose dès lors la question de la redondance de l'évaluation faite localement et, par conséquent, la fédération des expertises locales au niveau de l'échelon régional peut constituer une solution et permettre un gain de temps. La Commission régionale du médicament et des dispositifs médicaux stériles est ainsi amenée à regrouper les

évaluations des spécialités pharmaceutiques au niveau d'une région.

On peut établir une certaine corrélation entre l'évaluation menée par la Commission de la transparence en vue de l'inscription des médicaments sur la liste des produits agréés aux collectivités et celle menée par les comités locaux dans chaque établissement de santé (30). L'intérêt des avis rendus par la commission spécialisée de la Haute Autorité de santé est certain, d'autant qu'au fil du temps ils sont de plus en plus argumentés et documentés. De fait, ils constituent une source d'informations non négligeable pour les comités hospitaliers qui ont en charge l'évaluation des médicaments. Néanmoins, ces derniers se recentrent sur des problématiques hospitalières (pathologies particulières, populations de malades pédiatrique ou gériatrique, etc.) et cherchent à apprécier l'intérêt thérapeutique hospitalier du médicament.

Il faut également souligner que les objectifs de l'évaluation par la Commission de la transparence, ainsi que ceux des études qui sont avancées par les industriels en vue de l'appréciation du SMR (31) et de l'amélioration du service médical rendu (ASMR), différent de ceux poursuivis par un comité local. Il s'agit avant tout d'une aide à la décision publique, le SMR permettant de déterminer le taux de remboursement et l'ASMR étant utilisée par le Comité économique des produits de santé (CEPS) en vue de la négociation du prix du médicament. Par ailleurs, l'ASMR est évaluée de façon comparative avec des médicaments bien précis de la même classe pharmaco-thérapeutique : avec le dernier médicament inscrit sur la liste, avec celui dont le coût du traitement journalier est le moins élevé et avec celui qui vient en premier en nombre de journées de traitement. Dès lors, on peut s'interroger sur la pertinence de ces comparateurs dans le cadre d'une utilisation des médicaments en milieu hospitalier (32). Quelle est l'utilité de ces études, le plus souvent menées en médecine ambulatoire, pour le décideur hospitalier ?

II- UNE RÉGULATION DE PLUS EN PLUS PRÉGNANTE

Si la régulation conventionnelle des dépenses pharmaceutiques est appliquée depuis 1994 sur le marché ambulatoire (33), il a fallu attendre la loi de financement de la Sécurité sociale de 2004 (34) pour voir une extension de ce champ conventionnel au marché hospitalier des produits de santé (35). Peu à peu, au gré des lois de financement de la Sécurité sociale, cette régulation s'est faite de plus en plus prégnante et, outre les producteurs de médicaments (A), elle concerne dorénavant les utilisateurs de ces produits, les établissements de santé (B).

A-Une régulation tournée vers l'industrie pharmaceutique

Depuis 2004, différents processus ont été mis en place permettant aux pouvoirs publics, et plus spécifiquement au CEPS (36), véritable régulateur du marché français du médicament, d'intervenir sur le marché hospitalier. Si, jusque-là, la concurrence était potentiellement le seul arbitre de ce marché du médicament à l'hôpital, dorénavant, différentes formes de contrôle des prix s'exercent sur ces produits.

1- Médicaments de la liste en sus et médicaments rétrocedés : l'instauration d'une déclaration de prix

Jusqu'à une époque assez récente, les médicaments et les dispositifs médicaux disponibles sur le marché hospitalier bénéficiaient d'un régime de liberté des prix. La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2004 (37) a mis fin à ce principe en introduisant une procédure de déclaration de prix pour les médicaments de la liste en sus (38) et pour ceux de la liste de rétrocession (39).

En effet, la mise en place de la tarification à l'activité (T2A) conduit à distinguer plusieurs modes de financement des médicaments à l'hôpital. Certains médicaments sont inclus dans les groupes homogènes de séjour (GHS), mais, pour d'autres, à la fois onéreux et susceptibles d'introduire une source d'hétérogénéité dans ces GHS (40), ils sont pris en charge en sus des tarifs des GHS. Ce système a pour objectif de garantir un égal accès aux soins et aux médicaments innovants, et il appartient à l'État de fixer la liste de ces médicaments pris en charge en sus des prestations d'hospitalisation (41).

Pour ces médicaments dits « de la liste en sus », ainsi que pour ceux qui figurent sur la liste de rétrocession, les entreprises doivent déclarer leur prix de cession au CEPS. L'article 8 de l'accord-cadre signé entre le CEPS et Les Entreprises du médicament (LEEM) (42) précise la procédure et le contenu de ces déclarations de prix.

Il apparaît que le rôle du CEPS diffère quelque peu pour ces médicaments particuliers du marché hospitalier par rapport à celui qu'il joue dans le cadre de la fixation du prix des médicaments remboursables du marché officinal. En effet, rappelons que pour les médicaments remboursables, la fixation du prix est faite dans le cadre d'une convention signée entre le CEPS et l'entreprise exploitant le médicament (43).

Pour les médicaments de la liste en sus et ceux de la liste de rétrocession, il n'est question que d'une déclaration de prix au Comité et non d'une négociation de prix. Néanmoins, le CEPS peut s'opposer au prix proposé par le laboratoire exploitant. L'opposition du CEPS, qui doit être expresse et motivée, peut être fondée sur le caractère anormale-

ment élevé du prix proposé par le laboratoire par rapport aux prix pratiqués dans les autres États de l'Union européenne ou sur l'hypothèse d'un risque de dépenses anormalement élevées pour l'assurance maladie, en particulier lorsque le prix demandé n'est justifié que pour une partie des indications du médicament.

A défaut de déclaration, ou si l'opposition du CEPS devient définitive, il appartient à ce dernier de fixer le prix de cession de ces médicaments. Dans ce cas, la fixation du prix de cession tient compte des prix de vente pratiqués pour ce médicament, des prix des médicaments à même visée thérapeutique, des volumes prévisibles ou constatés de vente, des conditions d'utilisation du médicament et de l'ASMR telle qu'elle a été évaluée par la Commission de la transparence.

2- Médicaments en ATU : un contrôle des prix a posteriori

L'article 56-I de la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (44) a instauré un système de contrôle ex-ante sur le prix des médicaments bénéficiant d'une autorisation temporaire d'utilisation. En effet, aux termes de l'article L. 162-16-5-1 du Code de la sécurité sociale, le laboratoire exploitant une spécialité pharmaceutique sous ATU doit déclarer le montant de l'indemnité maximale qu'il réclame aux établissements de santé pour ce médicament ainsi que tous les ans le chiffre d'affaires correspondant à cette spécialité sous ATU. Lorsque le laboratoire négocie le prix de ce médicament, une fois l'AMM obtenue, si le prix fixé ultérieurement par le CEPS est inférieur à celui que demandait le laboratoire au titre de l'ATU, le CEPS demande au laboratoire de reverser tout ou partie de la différence entre le chiffre d'affaires facturé aux établissements de santé au titre de l'ATU et celui qui aurait résulté si on avait appliqué le prix retenu par le CEPS au titre de l'AMM.

B- Vers une responsabilisation des utilisateurs

Outre les obligations concernant les entreprises qui exploitent les médicaments du marché hospitalier, la régulation de ce marché suppose également des actions de responsabilisation des utilisateurs de ces produits. Ainsi, afin de maîtriser au mieux les consommations de ces médicaments et, de facto, les dépenses qui en découlent, les hôpitaux doivent également répondre de leur utilisation. Leur interlocuteur, régulateur régional du marché des médicaments à l'hôpital, est alors l'agence régionale de santé (ARS).

1- Une demande de justification des prescriptions : les contrats de bon usage des médicaments

La prise en charge par l'assurance maladie des produits facturés en sus dépend de la signature d'un contrat, le contrat de bon usage des médi-

caments (45), entre l'agence régionale de santé (ARS) et le directeur de l'établissement. L'établissement s'engage, d'une part, à améliorer et à sécuriser le circuit du médicament ainsi qu'à développer des pratiques pluridisciplinaires en cancérologie, et, d'autre part, il prend des engagements spécifiques aux produits tarifés : prescription et dispensation nominatives, traçabilité de la prescription dans le dossier patient, suivi par la pharmacie hospitalière de la consommation individuelle, utilisation (46) des produits conformément aux référentiels nationaux ou, à défaut, en l'absence d'alternative thérapeutique pour le patient, aux travaux de sociétés savantes ou aux publications des revues internationales à comité de lecture.

En contrepartie du respect des engagements, l'ARS garantit à l'établissement de santé un taux de remboursement de 100 % pour les produits en sus. En cas de non-respect des engagements, le taux de remboursement concernant ces médicaments peut être fixé entre 70 % et 100 %. Par ailleurs, tous les cas de non-conformité doivent être signalés à l'ARS. Si plus de trois signalements ont été enregistrés pour un établissement, le taux de remboursement de la part prise en charge par les organismes d'assurance maladie pour cet établissement pour l'année ultérieure est fixé en dessous de 95 %. Si malgré les sanctions prises, l'établissement n'exécute pas ses engagements, il y aura alors rupture du contrat.

2- Le développement d'actions concertées entre ARS et établissements

Entre 2004 et 2006, la part des ventes des médicaments inscrits sur la liste en sus est passée de 16 % à 43 % des ventes totales à l'hôpital. En 2006, les médicaments de cette liste représentaient 61 % de l'ensemble des dépenses pharmaceutiques dans les établissements de santé, témoignant ainsi du dynamisme de ce marché (47).

Face à l'évolution des ventes de ces médicaments, le législateur a souhaité en maîtriser l'évolution, et la loi de financement de la Sécurité sociale pour 2009 (48) a introduit un nouveau processus de régulation de ces dépenses (49). Son article 47-I insère un nouvel article dans le Code de la sécurité sociale, l'article L. 162-22-7-2 qui permet à l'État, sur la base d'une analyse de l'évolution des prescriptions des spécialités de la liste en sus, d'arrêter un taux d'évolution des dépenses d'assurance maladie afférentes à ces spécialités de la liste en sus (50). Il appartient ensuite aux ARS de s'assurer du respect de ce taux d'évolution. En effet, lorsque ces dernières estiment, compte tenu des recommandations et des référentiels élaborés par la Haute Autorité de santé, l'Institut national du cancer et l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé, que le dépassement de ce taux par un établissement de santé n'est pas justi-

fié, elles peuvent conclure un plan d'action visant à maîtriser l'évolution des dépenses par l'amélioration des pratiques de cet établissement. En cas de refus de la part de l'établissement de signer ce plan d'action, le remboursement de la part prise en charge par l'assurance maladie sera réduit à concurrence de 10 % pour une durée d'un an.

Un système similaire a été mis en place afin de réguler les dépenses pharmaceutiques induites par les prescriptions hospitalières (51). En effet, les prescriptions médicales réalisées par les médecins qui exercent dans les établissements hospitaliers et qui sont honorées en officine de ville ont un impact sur l'enveloppe des soins de ville. Aussi, les lois de financement de la Sécurité sociale pour 2010 et pour 2011 prévoient-elles un mécanisme de régulation de ces dépenses.

L'État arrête tous les ans, au plan national, un taux prévisionnel d'évolution des dépenses de médicaments remboursés sur l'enveloppe des soins de ville et prescrits par les professionnels de santé exerçant dans les établissements de santé (52). La régulation de ce taux au plan régional est confiée à l'ARS qui peut proposer à l'établissement de santé, en cas de dépassement, de conclure un contrat d'amélioration de la qualité et de l'organisation des soins qui vise deux objectifs : un objectif de convergence de l'évolution des dépenses vers le taux national, et un objectif d'amélioration des pratiques hospitalières (53). Ainsi, indirectement, est en train de se mettre en place une régulation qui porte dorénavant sur l'ensemble des médicaments disponibles sur le marché hospitalier.

Conclusion

L'évaluation des médicaments, qu'elle soit strictement sanitaire (qualité pharmaceutique et rapport bénéfice/risque dans la perspective de l'AMM) ou socio-économique (SMR et ASMR en vue de l'inscription sur la liste des spécialités agréées aux collectivités), participe à la régulation du marché. Cette dernière décennie a vu l'instauration d'une catégorisation nouvelle des médicaments sur le marché hospitalier, témoin du souhait d'une régulation plus forte de ce marché. L'introduction de normes relevant du droit de la régulation économique (54) portant sur certains médicaments hospitaliers met ainsi un terme à un marché qui, jusque-là, ne relevait que de la libre concurrence.

Liste des médicaments agréés aux collectivités, liste des médicaments sous ATU, liste des médicaments réservés à l'usage hospitalier, liste en sus : autant de listes que l'on retrouve à l'hôpital. Quoique distinctes, ces listes ne sont pas exclusives et comportent des articulations en raison de leur finalité sanitaire ou socio-économique, conduisant un même médicament à figurer sur plusieurs d'entre elles. Il appartient au dispen-

sateur, en premier lieu, de bien les connaître. En revanche, on peut s'interroger sur la compréhension que les autres acteurs de santé, en particulier les prescripteurs, ont de leur spécificité et de leur impact, tant du point de vue des performances attendues pour le malade que du coût pour l'assurance maladie.

Références

1. Site Internet www.leem.org consulté le 14 octobre 2011.
2. P. Paubel, « L'évolution des dépenses de médicaments à l'hôpital », RDSS, mai-juin 2011, n° 3, p. 409-422.
3. Afssaps, Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux en France, 1999-2009, juillet 2011.
4. Cour des comptes, La Sécurité sociale, septembre 2002, p. 368.
5. De 1994 à 2004, la dépense en médicaments dans les hôpitaux a été multipliée par trois à périmètre constant (Cour des comptes, La Sécurité sociale, septembre 2007, p. 287).
6. Notons que sur des logiques similaires, en 2006, l'Union européenne s'est dotée d'un règlement communautaire (règlement 507/2006/CE du 29 mars 2006) qui instaure une procédure d'AMM conditionnelle des médicaments; elle s'applique aux médicaments relevant du champ d'application obligatoire de la procédure centralisée et destinés au traitement, à la prévention ou au diagnostic médical de maladies invalidantes graves ou de maladies potentiellement mortelles, aux médicaments orphelins ou encore aux médicaments destinés à être utilisés dans des situations d'urgence en réponse à des menaces pour la santé publique. Sur ce point, voir M. Baumevielle, C. Maurain, « Développement de l'offre et autorisation de mise sur le marché conditionnelle de médicaments dans l'Union européenne – Propriété industrielle », LexisNexis jurisclasseur, janvier 2009, p. 10-17; F. Mégerlin, « L'AMM conditionnelle issue du règlement communautaire n° 507/2006 et l'urgence de santé publique », RDSS, 2006, n° 4, p. 691-703.
7. Voir les articles R. 5121-68 à R. 5121-76 du CSP concernant les autorisations temporaires d'utilisation.
8. Le CHMP est un comité de l'Agence européenne des médicaments (EMA) qui participe à l'évaluation des médicaments sur le plan communautaire.
9. Art. 71, point 3, du Code communautaire des médicaments à usage humain.
10. Art. R. 5121-77 du CSP.
11. M. Aulois-Griot, F. Taboulet, « Médecins et pharmaciens face aux médicaments à prescription particulière : entre logiques sanitaires et logiques économiques », Médecine & Droit, 2007, p. 83-89.
12. Art. L. 5126-4 du CSP.
13. I. Gridhyna, M. Aulois-Griot, « La rétrocession des médicaments par les hôpitaux : quels bénéfices pour les acteurs? », Médecine & Droit, 2011, p. 203-210.
14. J. Peigné, « La rétrocession hospitalière ou la délicate maîtrise du coût des médicaments vendus par les établissements de santé », RDSS, 2005, n° 1, p. 81-90.
15. Art. L. 5123-2 du CSP.
16. Art. R. 163-3 du CSP.
17. Art. L. 5123-2 du CSP.
18. Art. R. 163-12 du CSP.
19. Art. R. 163-21 du CSP.
20. Art. R. 163-19 du CSP.
21. V. circul. NDGS/SD.3A/DSS/FSS/DHOS/E2 n° 2007-143 du 11 avril 2007.
22. B. Juillard-Condat, F. Taboulet, « Le périmètre en mosaïque des médicaments remboursables : pourquoi tant d'exceptions », Médecine & Droit, 2010, n° 103, p. 122-133.
23. Circulaire n° 2186, du 30 juin 1976, relative aux demandes d'examen biologiques et de dépenses pharmaceutiques.

- ceutiques dans les établissements de soins publics.
24. Décret n° 2000-1316, du 26 décembre 2000, relatif aux pharmacies à usage intérieur et modifiant le CSP (JO du 30 décembre 2000).
25. Art. R. 5126-48 du CSP.
26. Voir « Commission du médicament : l'expérience d'un hôpital local », revue *Prescrire*, janv. 2009, n° 303, p. 60-63.
27. L'article R. 6144-30-5 du CSP prévoyait que les sous-commissions spécialisées de la commission médicale d'établissement, au titre desquelles figurait la COMEDIMS, comportent des praticiens, des professionnels médicaux et non médicaux désignés en raison de leur capacité d'expertise, en particulier des médecins, pharmaciens, sages-femmes, odontologistes, personnels paramédicaux.
28. Loi n° 2009-879, du 21 juillet 2009, portant réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires (JO du 22 juillet 2009).
29. Art. L. 6111-2 du CSP.
30. A.-L. Cordonnier, S. Bedjidian, A. Brouard, Ch. Doreau, J.-F. Bergmann, « COMEDIMS : une approche complémentaire à la Commission de la transparence pour l'évaluation de l'intérêt des médicaments », *Pharm. hosp.*, 2006, 41 (166), p. 145-156.
31. Pour les médicaments du marché ambulatoire, le SMR va déterminer le taux de remboursement. Pour les médicaments dont le SMR a été évalué comme important, le taux de remboursement sera de 65 % (100 % s'il s'agit de médicaments onéreux et irremplaçables); pour ceux dont le SMR est modéré, le taux de remboursement est de 30 % et s'il est faible, 15 %. Voir G. Bouvenot, « Les apports et les limites de la notion de service médical rendu », *RDSS*, mai-juin 2011, n° 3, p. 403-408.
32. B. Juillard-Condat, M.-C. Durand, F. Taboulet, « SMR et ASMR : quelle utilité dans le contexte hospitalier ? », *Journal d'économie médicale*, septembre 2008, vol. XXVI, n° 5, p. 269-282.
33. C. Maurain, « Le régime économique des spécialités pharmaceutiques », fasc. 39-50, in C. Maurain, M. Bélanger, *Droit pharmaceutique*, LexisNexis, mise à jour périodique.
34. Loi n° 2003-1199, du 18 décembre 2003, de financement de la Sécurité sociale (JO du 18 décembre 2003).
35. M. Aulois-Griot, C. Maurain, « La politique conventionnelle, outil privilégié de la régulation des dépenses des biens de santé », *Droit social*, novembre 2005, n° 11, p. 1027-1033.
36. N. Renaudin, « Le Comité économique des produits de santé : dix ans après », *RDSS*, mai-juin 2011, n° 3, p. 423-429.
37. Loi n° 2003-1199, du 18 décembre 2003, de financement de la Sécurité sociale pour 2004 (JO du 19 déc. 2003).
38. Art. L. 163-16-6 du Code de la sécurité sociale.
39. Art. L. 162-16-5 du Code de la sécurité sociale.
40. Ministère de la Santé, *La Tarification à l'activité. Modèle d'allocation des ressources et modalités de mise en œuvre*, document d'information, octobre 2003, 52 p.
41. Art. L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale.
42. Le LEEM est l'organisation représentative des industries pharmaceutiques.
43. Art. L. 162-16-4 du Code de la sécurité sociale.
44. Loi n° 2006-1640, du 21 décembre 2006, de financement de la Sécurité sociale pour 2007 (JO du 22 décembre 2006).
45. Initialement organisés par le décret n° 2005-1023, du 24 août 2005, ces contrats relèvent désormais du décret n° 2008-1121, du 31 octobre 2008, relatif au contrat de bon usage des médicaments et des produits et prestations mentionné à l'article L. 162-22-7 du Code de la sécurité sociale (JO du 4 novembre 2008).
46. Ces référentiels nationaux sont constitués par l'AMM ou les recommandations de l'Afssaps, la HAS ou l'Inca.
47. Drees, ministère de la Santé, de la Jeunesse, des Sports et de la Vie associative, « Les médicaments hors tarification à l'activité dans les établissements de santé », *Études et Résultats*, août 2008, n° 653, 8 p.
48. Loi n° 2008-1330 de financement de la Sécurité sociale pour 2009 (JO du 18 décembre 2008).
49. J. Peigné, « La loi de financement de la Sécurité sociale pour 2009 et le médicament », *Gaz. Pal.*, 11-12 mars 2009, p. 18-22.
50. Pour l'année 2009, ce taux a été fixé à 10 % (arrêté du 18 février 2009, JO du 1er mars 2009); à 8 % pour l'année 2010 (arrêté du 8 mars 2010, JO du 8 avril 2010) et à 3 % pour l'année 2011 (arrêté du 14 mars 2011, JO du 18 mars 2011).
51. Art. L. 162-30-2 du Code de la sécurité sociale.
52. Par arrêté du 12 octobre 2010, ce taux a été fixé à 6 %.
53. Voir décret n° 2011-453, du 22 avril 2011, relatif à la régulation des dépenses de médicaments et de la liste des produits et prestations résultant de prescriptions médicales effectuées dans les établissements de santé et remboursées sur l'enveloppe des soins de ville (JO du 24 avril 2011).
54. M.-A. Frison-Roche, « Définition du droit de la régulation économique », *Droit et économie de la régulation*, Presses de Sciences po, p. 7-15.

PG PRIX GALIEN
MONACO 2014

LE 4 DECEMBRE 2014



ESC 2013

Amsterdam du 31 août
au 4 septembre 2013



André MARQUAND

Résumé d'André MARQUAND (Fréjus)



Stroke-Stop

Emma Svennberg, du Karolinska Institut (Suède) a présenté une étude typiquement suédoise sur l'examen systématique d'une classe entière d'âge à la recherche de la FA.

Il est reconnu très largement que la FA augmente en prévalence avec l'âge et atteint 14 – 15% pour les 80 – 85 ans ; sa prévalence diminue ensuite, peut-être du fait même de son risque vital ! On sait aussi qu'un tiers des patients sont asymptomatiques et ne consulteront pas pour des anomalies qui devraient les y inciter. Le risque d'AVC cardio-embolique lié à la FA est considérable, avec des séquelles bien connues et lourdes pour le système de santé et la société. Or les anticoagulants réduisent le risque de 64 à 70%.

Les investigateurs ont sélectionné deux départements suédois et les personnes nées en 1936 et 1937 soit 28768 citoyens. Ainsi, deux groupes égaux ont été isolés, soit 13245 personnes invitées à être examinées, les autres constituant le groupe contrôle. Dans le 1er groupe, près de 6600 ont accepté de se faire examiner, dont 589 déjà en FA connue (455 sous anticoagulants). Parmi les autres, un appareil personnel ECG (utilisé en cas de suspicion par le patient ou systématiquement à intervalles réguliers) a permis d'en diagnostiquer 198 avec FA : ils ont été adressés pour être placé sous traitement, eux et les patients

en FA non anticoagulés encore, puis surveillés.

Les auteurs ne donnent pas les résultats du traitement, mais constatent :

- *la confirmation de la prévalence de la FA dans la population âgée
- *que 50% seulement des patients sollicités ont accepté d'être examinés
- *que la prévalence de la FA connue (en Suède) atteint 8.9% chez les patients autour de 75 ans
- *l'incidence de diagnostic de FA non connues (par l'ECG intermittent auto-utilisé) est de 3%
- *la prévalence totale de la FA dans la classe d'âge étudiée est de 11.9%
- *les « candidats » nouveaux à l'anticoagulation est de 5%
- *l'acceptation du traitement anticoagulant est élevée

Ainsi, l'examen de masse pour la recherche de la FA (par la méthode certes imparfaite) utilisée permet de dépister 5% de FA chez les 75 – 76 ans.

Notre opinion : le travail apporte au moins un chiffre approximatif de ce qu'on peut trouver en cherchant, même de manière intermittente, la FA dans cette classe d'âge (75 – 76 ans). Il montre aussi qu'à peine la moitié des personnes pressenties ont accepté le dépistage malgré le civisme supposé des suédois et leur système de santé. On observe que 5% d'une classe d'âge est ainsi nouvellement candidate à l'anticoagulation pour FA, ce qui est

considérable. On attend la suite de l'étude, comparant ceux ayant accepté le traitement et les autres du groupe témoin. Plus que jamais la FA reste un problème de santé publique, à mettre en parallèle avec les polémiques assez peu contributives voire stériles et partisans sur les NOACs.

Grands études : « HOT LINE 1 »

Hokusai-VTE (pour Veinous Thrombo-Embolism)

L'étude Hokusai VTE présentée par Harry Buller (Amsterdam, NL) a évalué l'Edoxaban comparé à la Warfarine dans le traitement des pathologies thrombo-emboliques veineuses.

En effet, la MTEV (maladie thrombo-embolique veineuse) est la pathologie CV en 3^e position par incidence, après les coronaropathies et les AVC. Le traitement standard d'aujourd'hui est encore en grande majorité basé sur l'héparine, relayée par un AVK, traitement lourd, partiellement inefficace du fait du temps insuffisant du patient sous AVK dans la fourchette d'INR efficace (TTR : time in therapeutic range, seulement 55% dans les meilleures « coagulation clinics » !), des risques hémorragiques aussi, très élevés sous AVK et générateurs de séjours hospitaliers prolongés, de handicaps résiduels... Bref, une situation depuis longtemps décrite comme apocalyptique mais inévitable en l'absence d'alternative aux AVK. Les essais initiaux avec les premiers NOACs ont mis en évidence une bonne efficacité et sécurité dans le traitement de la MTEV mais quelques doutes subsistent, selon les auteurs, sur la prise en charge de la MTEV plus sévère.

L'Edoxaban (Daiichi – Sankyo) fait donc partie des NOACs (nouveaux anticoagulants oraux, par opposition aux AVK), il s'agit encore d'un inhibiteur direct du facteur Xa (le 3^e après le Rivaroxaban et l'Apixaban, le Dabigatran étant un anti-thrombine), avec une demi-vie de 10 à 14 heures. La dose retenue a été de 60 mg/j, avec une réduction à 30 mg/j en cas de clearance de la créatinine calculée (eDFG) entre 30 et 50 ml/mn·1.73 m², de poids ≤ 60 Kg ou d'emploi concomitant d'inhibiteurs de la glycoprotéine P. L'étude a été menée en double aveugle, guidée par le nombre d'événements enregistrés, en non infériorité.

Les patients étaient initialement traités par Héparine, puis l'Edoxaban était introduit sans chevauchement, ou bien l'AVK débuté avec un chevauchement (« overlap ») jusqu'à obtention d'un INR efficace. Le traitement devait durer au moins 3 mois mais pouvait être maintenu plus longtemps selon le choix des

	Edoxaban	Warfarine	RR	p
Nb patients	4118	4122		
CEP %	3.2	3.5	0.89	< 0.001
CEP % si phlébite	3.4	3.3	1.02	NS
CEP % si EP	2.8	3.9	0.73	NS
CEP % si EP sévère	3.3	6.2	0.52	NS
Hémorragies* %	8.5	10.3	0.81	0.004
H majeures %	1.4	1.6	0.84	0.35
H mortelles %	< 0.1	0.2		NS
H intra-crâniennes %	0.1	0.3		NS
H significatives				
H non majeures %	7.2	8.9	0.80	0.004

*Il est à noter que le bénéfice survient dès le 30^e jour, puis la différence entre les deux groupes est stable

Tableau 1

investigateurs. Tous les patients ont été suivis durant 12 mois. La dose pouvait être réduite de moitié pour les patients perçus comme à haut risque de saignement.

Le critère d'évaluation principal (CEP) a été la somme des récurrences de TVP (thromboses veineuses profondes), d'EP (embolies pulmonaires) non mortelles, et d'EP mortelles durant toute la durée du suivi. Le critère de sécurité mesure les saignements majeurs, ou non majeurs mais cliniquement significatifs. Le test de non infériorité a une borne posée pour retenir au moins 70% du bénéfice observé sous AVK. Les deux groupes de randomisation ont été bien appariés, avec comme événement index 60% de TVP (dont 42% de proximales) et 40% d'EP ; la dose de 30 mg/j a été employée dans 18% des cas, l'EP est importante dans 46% des cas, avec dans 28% des cas une élévation du NTpro-BNP (≥ 500 pg/ml) et dans 35% des cas une dysfonction VD à l'échocardiographie. L'échantillon prévu a été de 7500 patients. (Tableau 1)

Il est à noter que le bénéfice survient alors que les patients du groupe AVK sont très bien ajustés avec TTR = 63.5% (en général, même dans les « coagulation clinics », on est au mieux à 55%). L'analyse montre la même différence quel que soit le TTR pour les patients sous warfarine.

Conclusion des auteurs :

- *le traitement par Edoxaban de la MTEV sévère n'est pas inférieur à l'approche classique (HNF – AVK) pour la prévention des récurrences
- *l'efficacité est prouvée et homogène chez les patients avec TVP et/ou EP
- *une réduction significative des récurrences de TVP est observée dans le groupe avec dysfonction VD
- *il a été montré une réduction des hémorragies cliniquement significatives sous Edoxaban
- *la dose réduite de 30 mg/j a été efficace et moins génératrice de complications dans le groupe qui en a profité
- **L'approche Edoxaban s'est révélée intéressante pour un éventail large de patients

Notre opinion : l'intérêt dans de HOKUSAI – VTE, comparativement aux études déjà publiées avec les NOACs dans la MTEV, est qu'une seule dose est instaurée d'emblée, sans modulation au fil du temps, rendant le schéma thérapeutique bien plus simple qu'avec le rivaroxaban, par exemple (dont la monoprise quotidienne paraît critiquable en regard de la cinétique de la molécule ! Les essais intéressants avec le rivaroxaban dans l'IDM étaient basés sur deux prises par jour). L'autre intérêt est de documenter clairement le bénéfice même dans des formes d'EP sévères. L'absence de baisse du facteur VII, contrairement aux AVK, pourrait être une explication de la réduction des gravissimes saignements intracrâniens et rétro-péritonéaux, classiques sous AVK. Le bénéfice pourrait être même plus ample dans « la vraie vie », où le TTR sous AVK est très inférieur à celui des essais ! Cette étude supplémentaire vient conforter l'idée que l'on s'achemine vers une substitution des AVK au bénéfice des NOACs dans la maladie thromboembolique, mais aussi que tous les NOACs ne sont pas équivalents. Un autre point d'interrogation, comme avec tous les produits récents, est la possible émergence d'effets indésirables non détectés par les essais, une fois que des dizaines de milliers de prescriptions auront été analysées.

TASTE (Thrombus Aspiration in ST-Elevation myocardial infarction in Scandinavia)
Ole Fröbert (CHU Örebro, Suède) a présenté les résultats à 30 jours de l'étude TASTE, destinée à évaluer l'intérêt de la thrombo-aspiration à la phase aiguë de l'infarctus du myocarde.

Jusqu'ici, l'étude TAPAS (Vlaar PJ et al. Lancet 2008 ; 371 : 1915-20) avait suggéré un bénéfice important de cette procédure, mais sur une étude n'ayant pas le pouvoir statistique pour conclure, les autres études disponibles étant encore plus petites et donc sans conclusion ferme. Les inclusions portent sur les patients présentant un STEMI de moins de 24 heures, avec correspondance entre l'ECG et les constatations angiographiques.

Les patients ont été recrutés dans les 29 centres suédois, 1 en Islande et 1 au Danemark. Ils ont été randomisés en 1/1 pour être thrombo-aspirés cathéters Eliminate, Export ou Pronto ou bien dilatés sans aspiration préalable. L'utilisation des cathéters Eliminate, Export et Pronto a été encouragée. Le critère principal d'évaluation a été la mortalité globale à J30. L'analyse a été menée en intention de traiter (ITT).

L'étude a porté sur plus de 7000 patients, soit environ 7 fois l'effectif de TAPAS, et plus que

	Aspiration	Conventionnel	RR	p
Nb patients	3621	3623		
CEP (ITT)* %2.8	3.0		0.94	0.63
CEP (per protocole)				0.88 0.38
Re-IDM J 30 %	0.5	0.9	0.61	0.09
Per protocole			0.67	0.19
Thrombose stent %	0.2	0.5	0.47	0.06
*mortalité à 30 jours				

Tableau 2

toutes les autres études précédentes réunies. On a un délai moyen entre les symptômes et l'angioplastie de 3 heures, et entre l'ECG diagnostique et l'angioplastie de 66 minutes. La voie radiale est employée dans 66% des cas. Le score de thrombus G3 à G5 est présent dans 52% des cas. L'aspiration est réalisée dans 4.9% du bras conventionnel, et 93.9% des cas du bras aspiration. Un stenting direct est réalisé dans 23.3% des cas du bras aspiration contre 38.3% des cas du bras conventionnel. La durée de procédure, en termes d'irradiation, est un peu plus élevée dans le groupe « aspiration » (625 contre 540 secondes, $p < 0.001$). (Tableau 2)

L'analyse des sous-groupes montre des résultats identiques et homogènes. La thrombo-aspiration systématique dans le STEMI n'apporte pas de bénéfice significatif.

Conclusions des auteurs de TASTE :

Ce grand essai prospectif, randomisé basé sur un registre a montré :

*l'absence de réduction de la mortalité à 30 jours

*l'absence de réduction significative des réadmissions pour IdM, ou thrombose de stent à 30 jours

*l'absence de réduction des autres critères cliniques importants au cours de l'hospitalisation

**Ces résultats laissent peu d'intérêt à la thrombo-aspiration systématique dans la PCI du STEMI

Notre opinion : cette étude TASTE, beaucoup plus imposante que les précédents sur le même sujet, laisse peu d'espoir quant à un intérêt substantiel de la thrombo-aspiration systématique à la phase aiguë du STEMI. Cela ne condamne pas pour autant la technique pour des situations particulières, comme une charge thrombotique très importante, ou encore dans les cas de « no-reflow » possible-ment liés à des embols distaux de matériel thrombotique. Par ailleurs la tendance à la réduction des réinfarctus et des thromboses de stent pourrait laisser espérer un bénéfice à plus long terme, alors que l'étude actuelle n'a été menée que jusqu'à J30. Donc pas de condamnation définitive, mais pas de recommandation systématique non plus.

TAO (Treatment of Acute Coronary Syndromes with Otamixaban)

Philippe Gabriel Steg (Paris, France) a rapporté les résultats de TAO, une étude évaluant l'intérêt de l'Otamixaban dans le SCA non-ST-sus. L'Otamixaban (Sanofi) est un nouvel anti Xa injectable, direct, spécifique, avec une demi-vie de 30 minutes, qui avait démontré un intérêt potentiellement important dans l'étude de phase 2 de recherche de dose SEPIA-ACS1 TIMI 42 (Sabatine MS et al. Lancet 2009 ; 374 : 787-95), comparativement à l'HNF + eptifibatide. Dans cette étude pilote, les doses intermédiaires d'otamixaban avaient permis une réduction de 46% (p = 0.02) du critère combiné (décès, IdM).

L'Otamixaban agit même sur le facteur Xa lié au caillot, contrairement aux plus grosses molécules et aux inhibiteurs indirects ; il ne nécessite pas de surveillance biologique et n'a pas d'élimination rénale significative. L'étude a compris 3 groupes initiaux, un groupe Otamixaban 0.08 mg/kg en bolus puis 0.10 mg/kg·h en perfusion, un groupe (respectivement) 0.08 bolus puis 0.140 en perfusion (seul conservé après une analyse intermédiaire), et un groupe comparateur HNF + Eptifibatide. L'étude s'est poursuivie, totalisant 5625 patients dans chacun des deux groupes restants, dans 55 pays et 568 centres actifs.

Le critère d'évaluation principal (CEP) a été le taux de décès et infarctus à J 7. Le critère de sécurité est le taux de saignements TIMI majeurs et mineurs à J 7.

L'âge moyen est 62 ans, 28.4% de diabétiques, 71% d'hypertendus, 33.5% de fumeurs. Observons que c'est surtout le clopidogrel qui a été utilisé, les nouveaux anti-agrégants restant peu prescrits (env. 5.5% des cas) en association à l'aspirine.

On note 90% de patients avec élévation des marqueurs sériques, 40% avec modifications de l'ECG. Les patients sont particulièrement bien traités, une angioplastie est pratiquée dans 65% des cas, un pontage dans 4.9% des cas. L'abord radial est choisi dans 54% des cas. Les résultats montrent un taux de CEP identique à J 7 avec un RR à 0.99 (p = 0.93). Les résultats sont identiques quels que soient les composants du critère. On ne note pas de complications thrombotiques durant les procédures, les taux de thrombose de stent sont identiques. L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes. L'analyse post hoc selon le niveau de risque des patients ne montre pas non plus de différence significative. L'analyse de sécurité montre par

contre clairement un sur-risque hémorragique avec un RR à J 7 à 2.13 (IC95% : 1.63 – 2.78). Si on analyse le groupe moins dosé (arrêté en cours d'étude), on retrouve le même profil de manque d'efficacité (RR 1.11) et de sur-risque hémorragique (RR 1.57), rendant peu vraisemblable l'argument de la dose.

On semble donc s'acheminer vers un maximum de traitements anti-agrégants et anti-coagulants, au-delà duquel le gain en complications ischémiques n'est plus significatif, mais où le risque hémorragique enflé, et on connaît désormais le caractère prédictif très négatif des complications hémorragiques à la phase aiguë d'un SCA !

Notre opinion : l'étude comporte plusieurs failles méthodologiques, la principale étant l'inclusion de SCA non-ST+ (ou NSTEMI). Ce groupe de patients est, on le sait, un fourre-tout, avec de toute façon un risque nettement inférieur aux STEMI ; ce choix a sans doute été motivé par une plus grande facilité d'inclusion et des indications plus larges... si l'essai avait été positif. Les patients de ce type ont peu de chances d'avoir une évolution améliorée, leur risque étant d'emblée assez faible. Dès lors, une intervention à potentiel hémorragique risque fort d'avoir plus d'inconvénients que d'avantages. Soulignons cependant un relativement faible taux de voies radiales, la voie fémorale comportant plus de risques hémorragiques. D'autre part, les nouveaux anti-plaquettaires, bien plus puissants que le clopidogrel ont été très peu utilisés et ils auraient pu augmenter ici le risque hémorragique... Exit donc l'Otamixaban, dans cette indication du moins, produit pourtant séduisant.

RE-ALIGN : Dabigatran in Patients with a Mechanical Heart Valve

Frans van de Werf a présenté les résultats de RE-ALIGN, une présentation attendue avec intérêt après l'annonce de l'arrêt de l'essai sur le net. RE-ALIGN était destiné à connaître l'intérêt du Dabigatran (NOAC de type anti-II, donc anti-thrombine) chez les patients porteurs de valves mécaniques.

L'époque est propice aux NOACs, car les contraintes et les risques liés aux AVK sont considérables, tout comme les variations d'efficacité en fonction du temps, de l'alimentation, les interactions médicamenteuses... Tout cela nécessite des analyses sanguines itératives et des ajustements fréquents. Malgré cela, le TTR (time in therapeutic range) ne dépasse pas 55% dans les meilleures « coagulation clinics » ! Or, le Dabigatran utilisé en prévention des embolies

dans la FA a été supérieur à la warfarine dans l'essai RELY. De plus, des études expérimentales chez le cochon (en particulier vs. HBPM) ont donné à penser que le Dabigatran serait efficace en cas de valve cardiaque mécanique chez l'homme.

L'étude a évalué trois doses de Dabigatran, 150 mg x 2/j si eDFG < 70 ml/mn·1.73 m², 220 mg x 2/j si eDFG entre 70 et 100, et 300 mg x 2/J si eDFG ≥ 110, comparé au traitement AVK (warfarine). Les patients ont par ailleurs été séparés en deux cohortes : une cohorte A ayant été opérée récemment, et une cohorte B opérée depuis plus de 3 mois.

Le suivi a porté sur 12 semaines. Le critère principal d'évaluation (CEP) a été la concentration résiduelle de Dabigatran au creux de la courbe (trough level). Le seuil de 50 ng/ml a été retenu comme limite acceptable. L'étude a été prématurément interrompue en raison d'un excès de saignements et d'événements thrombo-emboliques après avoir inclus 252 patients. Dans la population A, les patients avaient des valves mécaniques aortiques et/ou mitrales, dans la population B les patients avaient des valves mitrales implantées depuis plus de 3 mois (les valves mitrales sont estimées à risque supérieur de thrombose en raison d'un débit inférieur à des pressions moindres). L'étude porte sur 79% de patients de la population A et 21% de patients de la population B. Le risque thrombo-embolique est jugé élevé dans 70% des cas. On note 67% de valves aortiques, 29% de valves mitrales et 4% de doubles valves. Une augmentation de la dose de Dabigatran en raison de valeurs résiduelles trop basses ou un arrêt de traitement a été requise dans 37% des cas dans la population A et dans 14% des cas dans la population B. (Tableau 3)

On observe notamment avec le Dabigatran une augmentation des saignements en post-opératoire précoce, en particulier au niveau péricardique.

Notre opinion : Le Dabigatran n'est pas approprié pour les valves mécaniques. Les explications peuvent être une dose inadéquate, mais vu les doses testées et les adaptations de doses réalisées cette hypothèse semble peu probable. On peut aussi invoquer un effet dû au hasard, le taux de complications dans le groupe AVK étant réellement bas. On peut surtout se poser la question du mécanisme d'action légèrement différent des AVK, le Dabigatran n'agissant pas sur la voie contact. Qu'en sera-t-il avec les anti-Xa ? La question reste en suspens, mais le Dabigatran ne prendra pas la place des AVK chez les patients porteurs de valves mécaniques ! Il

	Coh. A		Coh. B	
	Dabigatran	Warfarine	Dabigatran	Warfarine
Nb patients	133	66	35	18
Décès %	1	3	0	0
AVC %	7	0	0	0
Embols %	0	0	0	0
AIT %	2	3	3	0
Infarctus %	1	0	6	0
Thrombose valve %	2	0	9	0
MACE %	9	6	9	0
Saignement majeur %	5	3	0	0
Saignements %	26	12	29	11

Tableau 3

n'est même pas certain que de nouveaux essais auront lieu avec les autres NOACs, présents et à venir (anti-Xa), vu la mauvaise publicité que des résultats défavorables feraient planer sur un candidat déjà présent (et rentable !) sur la prévention des embolies dans la FA, voire la MTEV !

The PARIS Registry

Le Registre PARIS présenté par Roxana Mehran (New York, NY, USA) a analysé l'impact de l'interruption de la double antiagrégation plaquettaire (DAP) sur la survenue d'événements adverses après angioplastie coronaire, selon les circonstances de cet arrêt : chirurgie programmée ou hémorragie ou sur prescription médicale ou bien arrêt spontané sur décision du patient. Les recommandations actuelles (ACC/AHA) préconisent un DAP d'un mois post-BMS (stent nu, « bare metal stent »), et 1 an post DES (stent actif, ou Drug Eluting Stent ; à noter que les anglais utilisent « scaffold » (= échafaudage) au lieu de stent et « scaffolding » pour stenting).

Les données disponibles (des registres observationnels) disent que l'interruption du DAP au cours des 6 premiers mois post-PCI est corrélée à un risque accru de thrombose de stent, au contraire d'un DAP supérieur à 1 an et l'étude a voulu individualiser et caractériser le rôle exact de l'arrêt du DAP et de son type dans ces événements.

L'étude du registre a porté sur 5031 patients suivis pendant environ 24 mois après stent coronaire, par BMS ou DES. Tous les événements ont été adjudiqués par un comité indépendant. Les arrêts sont distingués en :

« discontinuation » si l'arrêt est initié à l'initiative du praticien qui juge la DAP non nécessaire, « interruption » si l'arrêt est motivé par une chirurgie et que le DAP est repris dans les 14 jours,

« rupture » (disruption) si l'arrêt est l'initiative du patient en raison de saignements ou d'une mauvaise compliance.

On observe un taux d'arrêt de toutes causes : *de 2.9% à 30 jours

*23.3% à 1 an
*57.3% à 2 ans

Dans le détail, à deux ans, les taux d'interruption sont de 40.8% pour la discontinuation, de 10.5% pour l'interruption et de 14.4% pour la rupture. Les taux cumulatifs de MACE (Major Adverse Cardiovascular Events) de la cohorte augmentent en fonction du temps, comme on pouvait le prévoir (mais soulignons seulement 3.1% de décès cardiaques à 2 ans), de même que les complications hémorragiques.

L'analyse des MACE en fonction du mode d'arrêt montre un effet bénéfique (comparativement à la poursuite du DAP, RR = 1.0 par définition) pour les discontinuations (donc d'initiative médicale) : RR = 0.63, p = 0.004, mais un effet délétère pour les interruptions (RR = 1.41, p = 0.101) et les ruptures (RR = 1.50, p = 0.004).

Pour les perturbations, le risque de MACE est particulièrement présent dans les 7 jours suivant l'arrêt de la DAP (RR = 7.04, p < 0.001) et reste préoccupant de J8 à J30 (RR = 2.17, p = 0.06). Les mêmes données sont retrouvées pour le risque de thrombose de stent, ainsi que de décès cardio-vasculaire et d'infarctus. L'analyse des événements en fonction du statut d'anti-agrégation montre que la majeure partie des événements surviennent alors que les patients sont encore sous DAP ! Sinon, le mode d'arrêt le plus à risque est la rupture, arrêt décidé par le patient seul.

Conclusions des auteurs :

*l'impact de l'arrêt du DAP post - PCI sur le risque cardiaque n'est pas uniforme : il varie amplement selon le type d'arrêt, une découverte ayant des implications importantes pour les études futures et la pratique clinique

*le risque relatif de MACE lié à l'arrêt du DAP est important mais bref, comparativement aux patients restant sous DAP

*l'impact global de l'arrêt du DAP sur les événements adverses est modeste et peut avoir été atténué par l'introduction de stents plus sûrs

*ces éléments soulignent le besoin d'approches uniformes pour classer l'arrêt du DAP, du même type que celles pour évaluer les hémorragies post-SCA

Notre opinion : il semble que la logique ait prévalu dans ces résultats : l'arrêt du DAP sous contrôle et pour des raisons médicales pose peu de problèmes, au contraire des arrêts anarchiques par les patients peu compliants, surtout peu de temps après l'insertion du stent ! Les auteurs n'ont pas exploré les arrêts intermédiaires, par exemple 3e mois, 6e mois... Ce qui aurait pu contribuer à modifier les recommandations ! Un DAP, par exemple au-delà du

	Préventif	non préventif Δ	RR	p
Nb patients	234	231		
CEP (n)	21	53	0.35	< 0.001
DC card + IDM + AR* (n)	11	27	0.36	0.004
Revasc Reprise (n)	16	46	0.30	< 0.001
Complications (n)	10	9		NS
Durée procédure mn	63	45	+40%	
Radiation Gyem ²	90	71	+71%	

Tableau 4

6e mois est dangereux s'il est inutile à la prévention des MACE !

Grands études : « HOT LINE 2 »

PRAMI (PReventive Angioplasty in Myocardial Infarction Trial)

David Wald (Londres, UK) a présenté les résultats de PRAMI, une étude très innovante sur l'intérêt de revasculariser ou non les sténoses résiduelles non-IRA (infarct related artery) lors de la prise en charge de l'infarctus en phase aiguë par angioplastie, attitude jusque-là débattue mais souvent rejetée pour des raisons de durée de procédure !

L'étude, en simple aveugle, a été réalisée dans 5 centres du Royaume-Uni. Les inclusions ont concerné des patients présentant un STEMI faisant l'objet d'une angioplastie réussie de l'IRA, et ayant une ou plusieurs sténoses résiduelles de plus de 50% sur des vaisseaux non-IRA. Les patients ont alors été randomisés entre angioplastie préventive sur les sténoses résiduelles, ou bien abstention. Sont exclus les chocs cardiogéniques, les sténoses du tronc, et les occlusions chroniques. Le critère d'évaluation principal (CEP) est la somme des décès cardiaques, infarctus non mortels et angor réfractaires avec preuve d'ischémie. L'analyse est menée en intention de traiter, et les événements sont adjudiqués à l'aveugle par un comité de validation. L'étude a été stoppée après avoir inclus 465 patients au lieu des 600 prévus, par la DSMB, en raison d'une réponse claire. (Tableau 4)

Les courbes commencent à diverger très rapidement (< 30 j), et le bénéfice se poursuit durant l'ensemble du suivi qui porte en moyenne sur 2 ans. Au plan technique, on note 82% de procédures réalisées par voie radiale, 60% de DES, 79% d'emploi de anti-GP IIb/IIIa. Ce travail apporte un argument fort pour conseiller la revascularisation initiale de toutes les lésions significatives, pour peu que celle du vaisseau coupable ait abouti.

Notre opinion : Sur un sujet litigieux, la réponse de PRAMI est claire ; jusqu'ici, dans l'urgence, souvent la nuit, on préférerait se limiter au minimum indispensable. Les raisons ne manquent pas : une 1ère intervention sur l'IRA a écarté le risque immédiat et entre-

prendre une procédure dans la foulée, sur un patient déjà éprouvé par son SCA, au risque d'induire, lors du gonflage, un bas débit coronaire capable de tout occlure a fait préférer une approche « raisonnée » en deux temps, en cherchant éventuellement les territoires vraiment ischémiques par une scintigraphie, à distance et en reprenant calmement le patient plusieurs semaines plus tard. Mais si le patient est stable, qu'on n'est pas trop fatigué, PRAMI démontre qu'une approche « tout en même temps » est bénéfique au patient.

ACCOAST (A Comparison of prasugrel at the time of PCI or as pretreatment at the time of diagnosis in patients with non-ST elevation MI)

Gilles Montalescot (Paris) a présenté les résultats de l'étude ACCOAST, qui a évalué l'intérêt d'un prétraitement par le Prasugrel chez des patients présentant un IdM non-ST-sus (NSTEMI) et bénéficiant d'une PCI en aigu.

Les recommandations de l'ESC de 2011, en vigueur, préconisent un inhibiteur plaquettaire P2Y12 dans le SCA dès que possible (« reco » de classe I, niveau d'évidence A), soit le clopidogrel 600 mg (IB), soit le Ticagrelor (IB).

L'étude prévoyait d'enregistrer 400 événements du critère principal d'évaluation, et a finalement été stoppée après 398 événements, ce qui paraît valide. Les inclusions ont porté sur des patients présentant un SCA non-ST-sus (NSTEMI) de moins de 48 heures avec un taux de Troponine à au moins 1.5 fois le seuil de normalité, « naïfs » pour le Clopidogrel ou sous Clopidogrel 75 mg/j au long cours, avec une coronarographie rapide prévue. Les patients ont été randomisés en double aveugle vers le groupe prétraitement ou le groupe conventionnel.

Pour le groupe prétraitement le protocole prévoyait d'administrer 30 mg de Prasugrel pré-coronarographie, puis une fois la coronarographie réalisée, si une angioplastie est décidée, ils recevaient 30 mg supplémentaires de Prasugrel, puis la PCI. Dans le groupe conventionnel, ils reçoivent un placebo, puis si une angioplastie est prévue à l'issue de la coronarographie, 60 mg de Prasugrel. Le Prasugrel est ensuite poursuivi à 10 ou 5 mg/j selon l'âge et le poids pour 30 jours.

Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme des décès cardio-vasculaires, infarctus, AVC, revascularisations urgentes et emploi d'anti-GP IIb/IIIa en « bail-out » (sauvetage) jusqu'à J 7. Le délai moyen entre le début des symptômes et la première dose est de

	Prétraitement	Conventionnel	RR	p
Nb patients	2037	1996		
CEP J7 %	10.0	9.8	1.02	0.81
CEP J30 %	10.8	10.8	0.997	0.98
Patients dilatés				
CEP J7 %	13.1	13.1	1.01	0.93
CEP J30 %	14.1	13.8	1.03	0.77
Saignements TIMI majeurs				
J7 %	2.6	1.4		
J30 %	2.9	1.5		
Saignements TIMI majeurs patients dilatés				
J7 %	1.4	0.5	2.69	0.02
J30 %	1.7	0.7	2.65	0.01
TIMI majeurs hors PAC%	1.33	0.45		0.003

Tableau 5

14 heures, et le délai entre la première dose et la coronarographie de 4 heures. La voie d'accès est radiale dans 43% des cas. Les tests d'agrégation pratiqués sur un sous-groupe de patients montrent une réelle inhibition de l'agrégation plaquettaire dès la première dose pour le groupe prétraitement. Les deux groupes se rejoignent ensuite à 2 heures après la procédure, pour ce critère.

L'étude a été interrompue sur avis du DSMB après la dernière analyse prévue, en raison d'une augmentation du risque hémorragique sans réduction des événements cardio-vasculaires sous Prasugrel en pré-traitement. (Tableau 5)

L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes, que ce soit pour le CEP ou pour les complications hémorragiques. Même avec l'accès radial, le sur-risque hémorragique prévaut dans le bras prétraitement. Les complications hémorragiques portent sur les voies d'accès vasculaires, mais aussi sur les saignements digestifs et péricardiques.

Conclusion des auteurs :

*dans les SCA non-ST+, les patients étant pris en charge de manière invasive dans les 48 heures de l'admission, le pré-traitement par Prasugrel ne réduit pas les MACE à 30 jours mais augmente les complications hémorragiques majeures

*ces résultats sont homogènes dans la cohorte, en faveur de l'administration du prasugrel seulement une fois l'anatomie coronaire connue

*aucun sous-groupe n'a émergé avec un rapport bénéfique/risque favorable

*la réévaluation du prétraitement systématique dans les SCA non-ST+ est nécessaire.

Notre opinion : ACCOAST démontre donc que le prétraitement par Prasugrel ne permet pas de réduire les complications cardio-vasculaires dans la prise en charge du NSTEMI, tout en augmentant les complications hémorragiques. ACCOAST fera donc réviser les recom-

mandations, en particulier celles de donner une dose de charge de 60 mg dès le ramassage ! De plus, les investigateurs ont choisi un critère d'inclusion propre à générer des problèmes : le SCA non-ST+, avec une troponine souvent peu élevée, est un fourre-tout, comportant des SCA souvent bénins, où le bénéfice d'une anti-agrégation plaquettaire puissante n'a pas émergé (et ne le pouvait sans doute pas !). Donc les complications hémorragiques ont prédominé sur le bénéfique. Cela remet curieusement en selle le clopidogrel, au prix maintenant ridicule, administré à 600 mg au ramassage, dont on a une bonne expérience, quitte à donner un anti-agrégant plus puissant par la suite en cas de PCI et en connaissant l'anatomie coronaire.

DECAAF (DE (delayed enhancement) - MRI Determinant of Successful Catheter Ablation of Atrial Fibrillation : analysis of post-ablation scar and outcome)

L'étude DECAAF a été présentée par Nassir F. Marrouche (CARMA Center, Univ. Utah, Salt Lake City, UT, USA) et a porté sur la corrélation entre la fibrose de l'oreillette gauche, évaluée par IRM, et le succès des procédures d'ablation de la FA. Il est connu que la FA induit un remodelage tissulaire de la paroi atriale. Réciproquement, les anomalies structurelles pariétales des oreillettes sont corrélées avec la FA et sa persistance. Cela explique très largement le dicton « AF begets AF », qui veut dire que plus on a d'épisodes de FA, plus on risque d'en avoir puis de passer en FA permanente.

La DE-IRM est une méthode de mesure de la fibrose atriale bien corrélée avec les données des biopsies péri-opératoires. L'IRM permet aussi d'évaluer la fibrose liée à la maladie rythmique, et celle liée aux tirs d'ablation. Lorsque des lésions étendues mais réversibles sont observées, le taux de récurrence est plus élevé.

L'hypothèse testée par DECAAF a été que le degré de fibrose OG détecté par DE-IRM impacte la réponse au processus ablatif. Que le site cicatriciel impacte l'évolution ultérieure.

Les inclusions de DECAAF ont concerné des patients ayant une première procédure d'ablation pour FA selon les recommandations. Une période de 90 jours après la procédure est laissée, du fait des processus cicatriciels. Les patients sont ensuite suivis jusqu'à 12 mois avec un suivi ECG et Holter. HRS/EHRA/ECAS (Calkins H. et al. Europace 2012 ; 14 : 528-606).

La mesure de la fibrose est réalisée à partir d'un programme dédié, mis au point par les inves-

tigateurs et implanté dans les IRM des centres participants. Les examens IRM sont réalisés avant la procédure, et après les 90 jours de « blanking post-procédural ». Les données IRM ont toutes été analysées par un centre de référence, et classées en quatre grades de 1 à 4 correspondants respectivement à < 10% de fibrose, $\geq 10\%$ et < 20%, $\geq 20\%$ et < 30%, et $\geq 30\%$.

L'étude a porté sur 329 patients recrutés dans 15 centres (6 aux USA, 8 en Europe et 1 en Australie, où des programmes spécifiques IRM ont été installés), mais 272 patients seulement ont eu des IRM exploitables (17.3% d'examens de qualité insuffisante) et 12 patients ne sont pas revenus, soit 260 patients avec un suivi complet exploitable.

Parmi la multitude de paramètres cliniques analysés pour la récurrence de FA post-ablation, l'HTA est le seul prédicteur de fibrose auriculaire dans la cohorte DECAAF ($p = 0.004$). En analyse univariée, la fibrose de l'oreillette (RR = 1.056, $p < 0.0001$), la présence d'une pathologie valvulaire mitrale (RR = 3.46, $p < 0.0001$) et la FEVG (RR 1.018 par point, $p < 0.05$) sont des prédicteurs de rechute d'ACFA.

En analyse multivariée, seul le taux de fibrose atriale reste prédictif de rechute (RR 1.058 par point de pourcentage de fibrose, $p < 0.0001$), avec un taux de survie sans rechute de 84.6% pour le grade 1 de fibrose contre 30.6% pour le grade 4. L'analyse des IRM post-procédurales montre que 6.7% seulement des patients ont une déconnection complète des 4 veines pulmonaires, et que 39% n'en ont pas. Toutefois, ce taux de déconnection ne sort pas comme prédicteur du taux de rechutes d'ACFA futures. A contrario, la « fibrose résiduelle », définie comme la fibrose totale dont on soustrait la fibrose induite par les tirs d'ablation sort nettement comme prédicteur (ajusté) des rechutes : +8.1% de RR par point de pourcentage de fibrose atriale résiduelle ($p < 0.0001$), le taux d'absence de récurrence (par quartiles de fibrose atriale) s'établissant comme suit : 85.1% (Q1), 74.4% (Q2), 62.8% (Q3) et 36.4% (Q4).

Conclusion des auteurs :

*la fibrose atriale, évaluée par DE-IRM, est un prédicteur puissant et indépendant de l'évolution post-procédure ablatif dans la FA

*dans DECAAF, une fibrose atriale résiduelle (post-procédurale) moindre a été corrélée à une évolution ultérieure de meilleure qualité (c'est-à-dire, moins de récurrences de FA)

*les résultats de DECAAF devraient aider à affiner sur le plan individuel les ablations de FA

Notre opinion : DECAAF, travail intéressant,

fournit un nouvel outil pour guider les procédures d'ablation de la FA, afin de mieux définir les patients les plus à même d'en tirer bénéfice, faisant bien entendre que les porteurs d'une forte fibrose atriale sont à risque élevé de récurrence de FA. De là à penser qu'il ne faut pas les ablater... L'essai montre aussi que les procédures ablatives sont souvent imparfaites ! Par contre, il ne dit pas (et vu le faible effectif, c'est normal) si une procédure parfaite avec isolement des 4 veines pulmonaires peut mettre en échec une forte fibrose atriale. Nous ne le pensons pas, car la fibrose atriale crée des circuits propices à la FA. Mais la corrélation fibrose – FA doit pousser les prescripteurs à choisir des classes thérapeutiques connues pour inhiber la fibrose, en particulier les bloqueurs du SRAA, tout particulièrement les inhibiteurs des récepteurs aux minéralo-corticoïdes. Et la recherche devrait s'orienter dans ce sens. En effet, la fibrose fait partie du vieillissement atrial (et ventriculaire) et son blocage permettrait de réduire l'incidence et la prévalence de la FA, problème de santé publique. Sans oublier d'évoquer les insuffisances cardiaques à fonction systolique préservée dont les cuisants échecs thérapeutiques pourraient être dus à une prise en charge tardive, lorsque la fibrose est déjà bien installée.

PRAGUE - 14

Petr Widimsky (Prague, République Tchèque)

a présenté les résultats de PRAGUE-14, une étude destinée à évaluer les complications cardio-vasculaires et les saignements péri-opératoires chez des patients cardio-vasculaires soumis à une chirurgie non cardiaque, en fonction notamment de la gestion des anti-agrégants et anti-coagulants.

Les patients inclus dans les 2 ans de ce registre devaient avoir une intervention non cardiaque, avoir un antécédent cardio-vasculaire (coronarien, ACFA, maladie thrombo-embolique, insuffisance cardiaque, entre autres). La chirurgie a consisté en une chirurgie « générale » (viscérale) dans 43.3% des cas, orthopédique dans 39.9% des cas, urologique dans 10.5%. Parmi les patients, on note environ 50% de coronariens, 25% avec antécédents d'ACFA. La chirurgie a été planifiée dans 62% des cas et en urgence dans 37% des cas. L'âge moyen des 1211 patients inclus a été de 74 ans, il y a eu 31% de diabétiques, 78% d'hypertendus...

L'étude de cette cohorte montre un taux de décès à l'hôpital de 3.9% pour les patients avec antécédents cardio-vasculaires contre 0.9 en leur absence. La cause de décès principale avec environ 50% des cas est l'insuffisance cardiaque.

Les complications péri-opératoires (n = 91, soit 7.6%) sont pour 40% l'insuffisance cardiaque, pour 24% un infarctus, pour 13% une MTEV, pour 11% une ischémie aiguë d'un membre. Les saignements péri-opératoires sont plus fréquents, survenant dans 13.3% des cas (n = 159), mais ne nécessitant une reprise chirurgicale que parmi 16% de ces patients ; il s'agit pour l'essentiel de saignements peropératoires plus importants que d'habitude, les hémorragies sévères nécessitant une reprise ne figurant que pour 10% des cas.

Le délai d'interruption observé des traitements avant chirurgie est de 4 jours pour les thiénopyridines, de 8 jours pour les AVK, et de 7 jours pour l'Aspirine. On note une réduction significative des complications cardio-vasculaires ischémiques mais aussi hémorragiques quand l'Aspirine est interrompue ≥ 7 jours avant le geste. Après chirurgie réglée, on observe un rebond de complications cardio-vasculaires au bout de 6 jours sans Aspirine. Inversement un arrêt de l'Aspirine ≤ 3 jours avant le geste est corrélé à plus de complications hémorragiques (RR 4.76, p = 0.023) mais aussi ischémiques. Ce délai d'arrêt de l'Aspirine ne ressort cependant pas comme prédictif en analyse multivariée, ce qui est probablement lié au fait que les délais d'arrêt courts étaient liés aux gestes urgents, avec un risque intrinsèque supérieur.

En analyse multivariée, les prédicteurs de mortalité hospitalière sont :

*une hémoglobine < normale RR 2.57, p = 0.004

*l'âge (variable continue) : RR 1.05, p = 0.004

*l'insuffisance cardiaque : RR 4.25, p = 0.002

*chirurgie urgente vs. chirurgie réglée : RR 3.00, p = 0.001

*AG vs. anesthésie locale : RR 4.14, p = 0.001

Notre opinion : PRAGUE-14 montre que les complications cardio-vasculaires liées à une chirurgie extra-cardiaque sont plutôt rares, et que pour la chirurgie élective, l'arrêt plus long de l'Aspirine entraîne un rebond de risque cardio-vasculaire, justifiant de bien peser l'indication de l'Aspirine, mais aussi la nécessité d'arrêter lors de la planification du geste. De plus, les facteurs (ou plutôt marqueurs) non liés au traitement anti-thrombotiques, dans ce suivi en « vie réelle » sont prédominants. Cela implique un bon cadrage de ces facteurs de risque, et permet de rassurer les patients quant au traitement par anti-agrégants.

IN-TIME

Gerhard Hindricks (Leipzig, Allemagne) a présenté les résultats de l'étude IN-TIME, évaluant un système de monitoring à domicile pour améliorer la prise en charge de l'insuffisance cardiaque à fonction systolique dégradée. Les réhospitalisations voire les décès liés à l'insuffisance cardiaque sont souvent précédés de signes avant-coureurs tels qu'arythmies, altérations de la fréquence cardiaque, de sa variabilité, prise de poids, accessibles à la télésurveillance et dont la prise en charge précoce pourrait améliorer le pronostic, réduire les besoins d'hospitalisations, en adaptant le traitement bien en amont d'une décompensation ou d'un autre événement grave.

	Télésurveillance	contrôle	RR	p
Nb patients	333	331		
Score Packer				
Aggravés %	18.9	27.5		< 0.05
Stables ou mieux %	81.1	72.5		
Décès totaux (N)	10	27	0.356	0.004
Décès CV (N)	8	21	0.367	0.012

Tableau 6

Les 716 patients inclus dans les 36 sites devaient recevoir un défibrillateur (DAI) seul ou associé à une resynchronisation (CRT-D), et ont été implantés avec un dispositif permettant cette surveillance complémentaire avec télétransmission des données. Les autres critères d'inclusion ont été une insuffisance cardiaque chronique ≥ 3 mois, en classe NYHA 2 ou 3 depuis au moins un mois, une FEVG $\leq 35\%$, et nécessitant un traitement diurétique. Ont été exclus les patients nécessitant déjà manifestement une intervention.

Après une phase de surveillance d'un mois, les patients ont été randomisés entre télésurveillance et prise en charge classique. Le suivi a été de 12 mois. Pour le groupe télésurveillance, un certain nombre de paramètres pré-spécifiés ont été destinés à déclencher une chaîne de réactions visant à corriger l'anomalie émergente afin de réduire le risque de réhospitalisation ou d'évolution défavorable. Le critère principal d'évaluation a été l'évolution des patients selon le score modifié de Packer, avec classement en aggravés, stables ou améliorés, d'après le décès, la survenue d'hospitalisations pour insuffisance cardiaque, les changements de classe NYHA et les changements de qualité de vie des patients.

Ainsi, 664 patients ont pu être analysés. On observe un âge moyen de 65.5 ans, 20% de femmes, 69% d'insuffisances cardiaques d'origine ischémique, 40% de diabétiques, 30% d'insuffisants rénaux ; une FEVG moyenne à 25.8%, une CRT-D dans 58.7% des cas, un BSRA chez 89.3%, un bêta-bloquant dans 91.6% des cas ; curieusement, il n'est pas fait mention d'anti-aldostérones ! (Tableau 6)

En analyse multivariée, la télésurveillance (RR 0.352, $p = 0.0052$), l'âge (RR1.045, $p = 0.0297$)

par année), l'insuffisance rénale (RR 4.645, $p < 0.0001$), l'IMC (RR 0.896, $p = 0.0083$, par kg/m^2), et la classe NYHA initiale (I-II vs III-IV) (RR 0.363, $p = 0.0021$) restent des prédicteurs de l'évolution, mais pas le type de dispositif (CRT-D vs. DAI), le diabète, le sexe... En renforçant l'analyse statistique, on ne garde comme facteur prédictifs que l'IMC, l'insuffisance rénale, la télésurveillance et la classe NYHA. La télésurveillance a détecté 1.4 événements par patient-année avec 2.27 contacts par patient-année, dont 13% ont révélé un défaut de compliance médicamenteuse, 16% ont déclenché une consultation chez le médecin. Ce dispositif de télésurveillance des paramètres de l'insuffisance cardiaque apparaît efficace pour réduire les poussées d'insuffisance cardiaque nécessitant l'admission avec un impact positif sur la mortalité, globale et cardiaque.

Notre opinion : La surveillance à distance des paramètres de l'insuffisance cardiaque, permise par des moyens modernes de recueil et transmission des données émerge comme une piste intéressante qui mérite d'être explorée plus avant, cette gestion à distance pouvant encore s'améliorer. Cela étant, si ces méthodes améliorent le pronostic, elles doivent être acceptées par les patients et impactent le système de santé : certes, moins de déplacements du patient (et ici, ce sont des personnes porteuses d'une pathologie lourde, souvent difficiles à déplacer), mais aussi nécessité d'une équipe bien formée et motivée pour veiller et réagir sur le flux de données arrivant en permanence, des visites techniques à domicile pour la mise en place et la maintenance, acquisition par les centres de certains matériels... Ce qui est relativement facile dans un essai clinique est-il transposable dans la « vraie vie », et à quel prix ?

Grandes études : "HOT LINE 3"

COMPARE

L'étude COMPARE a été rapportée par Maarten Groenink (Amsterdam, NL). Elle a évalué l'impact du Losartan, premier « sartan » commercialisé historiquement, sur la prévention de dilatation de l'aorte chez des patients atteints du syndrome de Marfan. Le Marfan est une maladie du tissu conjonctif caractérisée par un défaut de fibrillin-1, engendrant une dysfonction structurelle de la media, une dysfonction des mécanismes régulateurs (TGF- β). Cela aboutit à une dilatation puis une rupture aortique. Les bêta-bloquants sont classiquement recommandés dans cette situation. Des travaux expérimentaux chez la souris ont montré des résultats très intéressants avec le Losartan.

L'étude COMPARE a porté sur des patients recevant du Losartan 100 mg/j (ou non dans l'autre groupe), avec une IRM aortique réalisée lors de l'inclusion et après 3 ans de suivi. Le critère principal d'évaluation est le taux de dilatation observé sur 3 ans à n'importe quel niveau du conduit aortique analysé en IRM. Les inclusions portent sur des patients avec un syndrome de Marfan défini selon les critères de Gant de 1996, de 18 ans au moins, avec une racine aortique à moins de 50 mm de diamètre, sans dissection aortique, une prothèse aortique déjà implantée étant acceptée.

L'étude a porté sur 116 patients randomisés sous Losartan et 117 patients dans le groupe contrôle. L'analyse est effectuée en intention de traiter. Les patients ont un âge moyen de 38 ans, 70% sont sous bêta-bloquants, la PAS est à 125 mmHg, 31% ont déjà eu une chirurgie de la racine d'aorte. La racine aortique est à 44 mm en moyenne. Les résultats montrent une diminution d'environ 50% du taux de progression de la racine aortique dans le bras Losartan, avec un p à 0.014. L'analyse en sous-groupes montre des résultats homogènes dans tous les sous-groupes testés. Pour les autres segments aortiques étudiés, le taux de dilatation est comparable dans les groupes Losartan et contrôle. Il n'y a pas non plus de différence significative sur le taux d'événements cliniques, mais ceux-ci sont rares. Chez les patients ayant déjà eu un remplacement prothétique de la racine aortique, on note également un impact du Losartan sur la dilatation de l'arche aortique, qui est de la même façon réduite de moitié par rapport au groupe contrôle. Par contre aucune différence n'apparaît dans ce sous-groupe de patients concernant l'aorte descendante. Le Losartan apparaît donc intéressant pour limiter la vitesse de dilatation de la racine aortique chez les patients atteints du syndrome de Marfan, et

pour limiter la dilatation de la crosse aortique chez ceux ayant fait l'objet d'un remplacement prothétique de la racine aortique.

Grandes études « HOT LINE 4 »

Xavier Jouven a présenté une étude portant sur la mortalité des anciens participants français au Tour de France entre 1947 et 2012, comparée à la population générale des personnes de même âge, pour tenter de cerner le risque cardio-vasculaire éventuellement lié à une activité physique « trop » intense. L'étude porte sur les seuls coureurs français, afin d'avoir toutes les données médicales, et en effet, on n'a aucun « perdu de vue » ; les français représentent environ 20% des participants ces dernières années, contre 60% aux débuts du Tour de France.

Ainsi, on a identifié 208 décès jusqu'à Septembre 2012. Contre toute attente, on observe une mortalité de 41% inférieure à la population générale de comparaison (RR 0.59, p < 0.0001), ce qui, pour les coureurs des premières années (1947 – 1951, 60% des décès), se traduit par une espérance de vie allongée de 6 ans. L'analyse séparée en trois époques (pouvant correspondre à des techniques de dopage différentes) ne montre aucune différence sur cette donnée de mortalité et aucun décès n'a été enregistré depuis 1991. Cet effet protecteur est retrouvé quelle que soit la classe d'âge sauf chez ceux de moins de 30 ans.

Si la mortalité cardio-vasculaire est réduite chez ces coureurs, les autres causes de mortalité sont également diminuées, que ce soit par infection, cancer etc ... A l'exception des morts traumatiques, qui ne sont pas diminuées, ce qui se comprend aisément.

Notons même un RR de 0.22 pour les décès d'origine digestive.

Les auteurs concluent très prudemment en soulignant la difficile détection de ce qui revient intrinsèquement à une population sélectionnée pour son excellent état physique et à la suite de sa carrière (entraînement, mode de vie...)

Notre opinion : Outre l'aspect sentimental que les français entretiennent envers le Tour de France et ses participants, observons que cette étude porte sur des sujets entrés (et restés) dans cette « profession » par un évident biais, celui d'une forme physique exceptionnelle, une volonté de rester performants, donc volontaires pour rester hautement entraînés, avec une hygiène de vie très différente de la population générale, voire même des sportifs amateurs. La pratique prolongée du sport et de l'entraînement dans cette population a pu renforcer le biais de recrutement

initial, le dopage a pu en partie l'effacer, et il est donc difficile de tirer des conclusions utiles de ce travail. Soulignons cependant que l'essentiel des décès provient de sportifs ayant eu leur carrière à une époque où le dopage était inexistant ou bien moins élaboré (mais pas non plus recherché !). Présentation intéressante mais aucunement transposable à la population générale !

ATOMIC - AHF (Acute Treatment with Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure)

John R. Teerlink (*San Francisco, Californie, USA*)

a présenté les résultats de l'essai ATOMIC-AHF, une étude portant sur un nouvel agent inotrope, l'Omecamtiv Mecarbil (Amgen Inc.), qui active la myosine, en augmentant la force générée. Il allonge la durée de la systole, augmente le volume d'éjection systolique, sans augmenter la concentration de calcium intra-cytoplasmique, ni la vitesse de contraction (dP/dtmax), ni la MVO2. Il s'agit d'une étude de phase 2 de recherche de dose chez des patients présentant une poussée aiguë d'insuffisance cardiaque. L'étude a porté sur 600 patients randomisés sous traitement ou placebo, dans trois groupes correspondant à des doses croissantes du produit, à raison de 7.5, 15 et 20 mg/h en seringue électrique durant 4 heures, suivi d'une perfusion IV à 1.5, 3 et 4 mg/h (respectivement) de la quatrième heure jusqu'à 48 heures.

Les inclusions ont concerné des patients en insuffisance cardiaque aiguë, de 18 à 85 ans, avec une FEVG \leq 40%, nécessitant un traitement IV, restant dyspnéiques après diurétique de l'anse (NYHA III – IV), avec un BNP \geq 400 pg/ml (\geq 600 si FA). Le critère principal d'évaluation (CEP) est la variation de la dyspnée à 48 heures évaluée sur l'échelle de Likert (en 7 points).

L'âge moyen des patients est de 66 ans, on note 62% de cardiopathies ischémiques, une FE à 26% en moyenne, une Troponine marginalement augmentée. Les répondeurs sont définis comme ayant une amélioration de la dyspnée à 6 heures et à 24 et 48 heures, sans complication autre. On observe une amélioration de la dyspnée dans 41 % des cas du groupe placebo, et dans 42, 47 et 51% des cas des trois cohortes de principe actif, avec un p à 0.33 non significatif. Dans la cohorte 3 correspondant à la dose testée la plus forte, la dyspnée s'améliore dans 37% sous placebo contre 51% sous traitement avec un p = 0.03. On observe une corrélation entre la dose de produit administrée, le taux plasmatique atteint, et l'amélioration de la dyspnée. Les décès ou aggravation de l'insuf-

fisance cardiaque représentent 17% dans le groupe placebo, contre 13%, 9% et 9% dans les trois groupes de traitement actif, tendance favorable mais non significative. La baisse du BNP n'est pas différente entre le groupe placebo et les trois doses testées. On note par contre une réduction des arythmies supra-ventriculaires avec 6.6% sous placebo contre 3.3% sous traitement, sans aucune incidence sur les troubles du rythme ventriculaires avec 5.9% sous placebo et 5.6% sous traitement. La mortalité à J30 est de 3.3% dans le bras placebo et 2.6 % dans les bras traitement actif. Une modeste augmentation de la Troponine est notée sous traitement, sans corrélation avec les taux plasmatiques du produit étudié. Aucun signal particulier n'est noté en terme d'effets adverses. On note une augmentation de la durée de la systole, corrélée à la dose, comme prévu (p < 0.0001) et une discrète réduction de la FA (p < 0.0001) et une progression minimale de la PA (p < 0.0017).

Les auteurs soulignent que l'essai n'a pas atteint le CEP de réduction de la dyspnée, mais a été un peu efficace dans le 3e groupe actif (doses les plus élevées) et a permis une tendance vers la « réduction des aggravations de l'IC », a été bien toléré et n'a pas été pro-arythmique.

Notre opinion : Dans notre situation actuelle de plateau thérapeutique dans l'insuffisance cardiaque, l'Omecamtiv Mecarbil semble porteur d'espoirs, car en n'induisant pas de tachycardie, pas d'augmentation du pool calcique et pas d'augmentation de la consommation d'oxygène par le myocarde. On pourrait se trouver face à un nouvel agent inotrope dépourvu des effets délétères des agents plus anciens. Reste à démontrer cela dans une plus grande étude avec comme critère de jugement la morbi-mortalité, la durée de séjour... au moins à court terme (7, 30 jours...), les réadmissions...

EchoCRT (Echocardiography Guided Cardiac Resynchronization Therapy in Patients with Symptomatic Heart Failure and Narrow QRS complex)

L'étude EchoCRT présentée par Johannes Holzmeister (*CHU de Zurich, Suisse*) **a évalué l'intérêt de la resynchronisation (CRT) chez des patients insuffisants cardiaques mais ayant un QRS fin. L'étude a été très bien menée, avec trois laboratoires centraux pour valider la qualité des échocardiographies, des ECG, et du placement des sondes de resynchronisation.**

Les inclusions ont porté sur des patients en classe NYHA 3 et 4 dans les trois mois précédents, sous traitement médical optimal stable, avec une FEVG $\leq 35\%$, un diamètre télédiastolique (DTDVG) ≥ 55 mm, un QRS < 130 msec, et un asynchronisme validé par écho en doppler tissulaire ≥ 80 msec ou en speckle tracking ≥ 130 msec. Les patients en ACFA chronique ou nécessitant un pacemaker ont été exclus. Les patients sont tous implantés avec le système Biotronik Lumax HF-T CRT-D. Le groupe CRT est activé en resynchronisation. Le groupe contrôle n'est activé qu'en défibrillateur et en stimulation DDI/VVI à 40/mn.

Le critère principal d'évaluation (CEP) est la somme de la mortalité globale et de la première hospitalisation pour insuffisance cardiaque. L'étude est menée en aveugle, et sa durée est guidée par le nombre d'évènements recueillis. L'étude a été stoppée sur avis du DSMB pour futilité et potentiel effet délétère. Les 809 patients inclus ont un âge moyen de 58 ans, on note 53% de cardiopathies ischémiques, 95% de classe NYHA 3, un QRS moyen à 105 msec, un BNP à 275 mg/ml. La FEVG est à 27%. (Tableau 7)

Aucun impact favorable n'est noté sur l'évolution de la classe NYHA, ni sur la qualité de vie, ni sur les paramètres échographiques comme la FEVG ou les index de volumes ventriculaires. Cette étude répond donc clairement à la question posée : la resynchronisation n'a aucun intérêt chez les patients avec un QRS fin, et peut même s'avérer dangereuse avec, ici, un excès de mortalité cardio-vasculaire liée à des problèmes rythmiques, qu'il faudra bien essayer de comprendre.

Notre opinion : Grâce à EchoCRT, il ne faut plus penser à la CRT si les critères de durée de QRS ne sont pas présents, ce qui est porteur d'une simplification décisionnelle appréciable.

BiC 8 (Biomarkers in Cardiology) – 8
L'étude BiC-8, présentée par Martin Möckel (CHU La Charité, Berlin, Allemagne), a évalué un nouveau système de tri des patients suspects de syndrome coronarien aigu (SCA), par le dosage simultané de la Troponine et de la Copeptine.

L'encombrement des services d'urgence par les nombreux patients se présentant avec une symptomatologie suspecte, mais souvent sans rapport avec un SCA justifie de rechercher des méthodes de tri sûres et plus rapides que la prise en charge classique. La Copeptine est un marqueur de stress hémodynamique qui augmente rapidement en situation d'isché-

	Contrôle	CRT	RR	p
Nb patients	405	404		
CEP %	25.2	28.7	1.20	0.15
Mortalité %	6.4	11.1	1.81	0.02
Mortalité I Card %	2.5	4.2		NS
Mortalité rythmique %	1.0	3.5		< 0.05
Hospit I card %	22.2	24.5	1.16	0.25
Hospit CV %	33.8	36.4	1.11	0.36
Mortalité CV %	4.2	9.2	2.26	0.004
Problèmes CRT %	7.2	13.6		< 0.05

Tableau 7

	Standard	Copeptine
Patients (N)	451	451
MACE @ J 30 ITT %	5.50	5.46
MACE @ J 30 per protocole %	5.68	3.18

Tableau 8

mie myocardique. Combinée à la Troponine, elle permet une valeur prédictive négative de l'ordre de 99%.

L'étude BiC-8 a randomisé les patients en 1/1 entre prise en charge classique et tri intégrant la Copeptine. La Copeptine était systématiquement dosée mais non disponible aux médecins dans le groupe standard. Les inclusions ont porté sur des patients suspects de SCA mais avec le premier dosage de Troponine négatif, donc à bas risque.

Dans le bras Copeptine, si la Copeptine est négative (< 10 pmol/l), la sortie immédiate du patient est autorisée. Si elle est positive, la prise en charge classique est enclenchée. Le suivi clinique a été de 90 jours.

Le critère d'évaluation principal est la somme des MACE à J30. L'étude est menée en non-infériorité, avec une borne placée à 5%. Les 902 patients inclus ont un âge moyen de 54 ans, un score de risque faible, ils se présentent pour une douleur thoracique dans 95% des cas. (Tableau 8)

La non-infériorité est donc clairement établie pour cette nouvelle approche. Les patients ayant un taux de Copeptine élevé ont également un taux de MACE plus important, confirmant le bon caractère prédictif de ce marqueur. Le taux de sortie de la salle d'urgence est de 12% avec la prise en charge standard, contre 66% avec l'aide du dosage de la Copeptine ($p < 0.001$). Seuls deux patients innocents par le tri Copeptine se sont par la suite révélés être authentiquement coronariens.

Notre opinion : cette nouvelle approche avec dosage de la Copeptine est donc sûre, efficace, et sera probablement à intégrer dans nos systèmes de triage des douleurs thoraciques sans diagnostic immédiat.

- POCHE PRÊTE A L'EMPLOI •
- CONSERVATION À TEMPÉRATURE AMBIANTE •

TIME IS

AGRASTAT*

Quand l'inhibition plaquettaire s'impose.

*C'est le moment pour Agrastat

AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion (poche de 250 ml) 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT: AGRASTAT 50 microgrammes/ml, solution pour perfusion. 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE: Chlorhydrate de tirofiban monohydraté. Sans quantité correspondante à tirofiban: 50µg pour ml. Ce médicament contient 917mg de sodium par poche de 250ml. 3. FORME PHARMACUTIQUE: 4. BONNES CLINIQUES: Indications thérapeutiques

Posologie et mode d'administration:

Ce médicament est réservé à l'usage hospitalier, aux médecins spécialistes ayant une expérience de la prise en charge des syndromes coronaires aigus. **Contre-indications:** AGRASTAT est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients de la préparation, ou qui ont développé une thrombopénie lors de l'administration antérieure d'un antagoniste des récepteurs GPIIb/IIIa. Comme l'inhibition de l'aggrégation plaquettaire augmente le risque hémorragique, AGRASTAT est contre-indiqué chez les patients ayant: un antécédent d'occlusion vasculaire cérébral datant de moins de 30 jours ou tout antécédent d'occlusion vasculaire cérébral hémorragique; des antécédents connus de pathologie intracranienne (par exemple tumeur, inflammation, anévrisme, anévrisme), un saignement en cours ou récent (dans les 30 jours précédant le traitement), uniquement significatif (par exemple saignement digestif); une hypertension artérielle maligne; subi un traumatisme important ou une intervention chirurgicale majeure dans les six derniers semaines; une thrombopénie (numération plaquettaire <100.000/mm³); troubles de la fonction plaquettaire des troubles de la coagulation (par exemple temps de Quick >1,3 fois la normale ou INR (International Normalized Ratio) >1,3); une insuffisance hépatique sévère. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi:** L'administration d'AGRASTAT seul sans héparine non fractionnée n'est pas recommandée. On dispose de données limitées concernant l'administration concomitante d'AGRASTAT et d'insuline, ou co-administration d'AGRASTAT et d'insuline associée à une fréquence plus élevée de saignements cutanés et uraux, mais pas d'après les critères TM des saignements, comparé à la co-administration d'AGRASTAT et d'héparine non fractionnée. Un risque accru de saignements graves associé à la co-administration d'AGRASTAT et d'insuline ne peut être exclu, en particulier chez les patients recevant en plus de l'héparine non fractionnée combinée à une angioplastie et/ou une intervention coronarienne percutanée. L'efficacité d'AGRASTAT en association avec l'insuline n'a pas été évaluée. La sécurité d'emploi et l'efficacité d'AGRASTAT en association avec d'autres héparines de bas poids moléculaire n'ont pas été étudiées. On ne dispose pas d'un recul suffisant concernant l'utilisation du chlorhydrate de tirofiban dans les pathologies et circonstances suivantes, où une majorité du risque de saignement est néanmoins suspectée. En conséquence, le chlorhydrate de tirofiban n'est pas recommandé dans les situations suivantes: réanimation cardio-respiratoire post-traumatique ou préopératoire, biopsie d'organe ou chirurgie 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 évolué dans les 3 derniers mois; hypertension artérielle non contrôlée (≥180/110 mmHg); péricardite aiguë; vasculature évolutive ou antécédents connus de vasculature; suspicion de direction artérielle; rhinopathie hémorragique; saignement oculaire dans les veilles ou hématurie; traitement trombotique; utilisation concomitante de médicaments capteurs de façon substantielle de l'axe hémorragique. On ne dispose pas d'expérience thérapeutique avec le chlorhydrate de tirofiban chez les patients pour lesquels un traitement trombotique est indiqué (par exemple, infarctus du myocarde transmurale avec occlusion d'ondes Q pathologiques, d'un anévrysme de l'aorte ou d'un bloc de branche gauche à l'ECG). En conséquence, l'utilisation de chlorhydrate de tirofiban n'est pas recommandée dans ces situations. La perfusion d'AGRASTAT doit être interrompue immédiatement en cas de survenue d'un événement imitant un traitement trombotique (y compris une occlusion aiguë ou d'une angioplastie coronarienne) ou si le patient doit bénéficier d'un pontage aorto-coronarien urgent ou d'une intervention par ballonnet intra-artériel.

Population pédiatrique: Il n'existe pas d'expérience avec AGRASTAT chez l'enfant. Par conséquent, l'utilisation d'AGRASTAT n'est pas recommandée chez ces patients. **Autres remarques et mesures de précaution:** On ne dispose pas de données suffisantes concernant la co-administration d'AGRASTAT. Les patients traités par AGRASTAT doivent faire l'objet d'une surveillance étroite à la recherche d'un saignement. En cas d'hémorragie nécessitant un traitement, l'arrêt d'AGRASTAT doit être envisagé. En cas de saignement majeur ou incontrôlable, le chlorhydrate de tirofiban doit être arrêté immédiatement. Le traitement par AGRASTAT impose une prudence particulière dans les situations et les groupes de patients suivants: saignement récent (moins d'un an) chirurgicalement significatif; ponction d'un vaisseau ne pouvant pas être comblée, dans les 24h avant l'administration d'AGRASTAT; acte invasif au niveau rachidien (y compris ponction lombaire, rachianesthésie et anesthésie péridurale); insuffisance cardiaque sévère; choc cardiogénique; insuffisance hépatique légère à modérée; numération plaquettaire <150.000/mm³; antécédents connus de coagulation ou de troubles de la fonction plaquettaire ou de thrombopénie; tous d'hémoglobine inférieure à 11g/dl ou hémoglobine <8K. Une attention particulière s'impose en cas d'administration concomitante de ticlopidine, de clopidogrel, d'aspirine, de dipyridamol, de sulfapyridone et de prasugrel. **Concernant l'efficacité de la dose:** L'administration d'un bolus de 250µg de tirofiban n'a pas montré une non infériorité par rapport à l'abacimab sur des critères d'évaluation cliniques pertinents à 30 jours. **Patients âgés, femmes et patients de faible poids corporel:** Le taux des complications d'un type de saignement est plus élevé chez les patients âgés et/ou les femmes âgées, respectivement, chez les patients plus jeunes et/ou les hommes. Le taux de saignement est plus élevé chez les patients de faible poids corporel que chez les patients dont le poids corporel est plus important. Pour ces raisons, AGRASTAT doit être utilisé avec précaution chez ces patients et l'arrêt de l'héparine sera étroitement surveillé. **Insuffisance rénale:** Des études cliniques ont indiqué que la diminution de la clairance de la créatinine et de ce fait, la diminution de la clairance plasmatique du tirofiban, s'est accompagnée d'une augmentation du risque de saignement. Par conséquent, la survenue d'un saignement doit être recherchée avec soin chez les patients ayant une diminution de la fonction rénale (clairance de la créatinine < 30 ml/min) et traités avec AGRASTAT. Les effets de l'héparine doivent également être étroitement contrôlés. En cas d'insuffisance rénale sévère, la posologie d'AGRASTAT doit être réduite. **Voie d'abord intraveineuse:** Au cours du traitement par AGRASTAT, il existe une augmentation sévère de la fréquence des saignements en particulier au niveau de l'artère femorale où le dilaté est introduit. On doit s'assurer que seule la part antérieure de l'artère femorale est ponctionnée. Le dilaté peut être retiré lorsque la coagulation est revenue normale, par exemple lorsque l'ACT est inférieur à 180 (habituellement 2 à 4h après l'arrêt de l'héparine). Après le retrait du dilaté, l'hémorragie doit être étroitement surveillée.

Mesures thérapeutiques générales: Le nombre des ponctions vasculaires et d'injection intracathédrale doit être réduit au minimum pendant le traitement avec AGRASTAT. Les voies d'abord intraveineuses doivent être installées uniquement à des sites compressibles. Les sites de ponction vasculaire doivent être surveillés et étroitement surveillés. L'utilisation de sondes artérielles, d'infiltration nœudotachée et de sondes neurologiques doit être envisagée avec prudence. **Surveillance biologique:** La numération plaquettaire, le taux d'hémoglobine et l'hématocrite doivent être déterminés avant le traitement par AGRASTAT, dans les 2 à 6h après le début du traitement par AGRASTAT, et ensuite au moins une fois par jour au cours du traitement (ou plus souvent en cas de diminution importante transfusée). Chez des patients ayant reçu précédemment des antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa (une réaction croisée peut survenir), la numération plaquettaire sera immédiatement contrôlée par exemple, dans la première heure d'administration après réexposition. Si la numération plaquettaire est inférieure à 90.000/mm³, des numérations supplémentaires doivent être effectuées afin d'éliminer une pseudothrombopénie. 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 traités si nécessaire. De plus, le temps de Clotting Activé (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. Un saignement majeur potentiellement en jeu, le pronostic vital peut survenir, en particulier lorsque l'héparine est administrée avec d'autres médicaments agissant sur l'hémostase tels que les antagonistes des récepteurs GPIIb/IIIa. **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions:** Associations faisant l'objet de précautions d'emploi: L'utilisation de plusieurs inhibiteurs de l'aggrégation plaquettaire augmente le risque de saignement, de même que leur association à l'héparine, la warfarine et les thrombolytiques. Les paramètres cliniques et biologiques de l'hémostase doivent être surveillés régulièrement. Par rapport à l'aspirine seule, l'administration concomitante d'AGRASTAT et d'aspirine majeure de manière intermittente entraîne une inhibition de l'aggrégation plaquettaire induite par l'adrénaline diphosphate (ADP). Par rapport à l'héparine non fractionnée seule, l'administration concomitante d'AGRASTAT et d'héparine non fractionnée allonge de manière plus importante le temps de saignement. Lors de l'administration simultanée d'AGRASTAT et d'héparine non fractionnée, d'aspirine et de clopidogrel, il y a eu une augmentation de l'incidence des saignements comparables à ce qui est observé avec l'association héparine non fractionnée, aspirine et clopidogrel. AGRASTAT allonge le temps de saignement mais cet allongement n'est pas lié à l'association d'AGRASTAT et de ticlopidine. L'administration simultanée de warfarine et d'AGRASTAT plus héparine non fractionnée a été associée à un risque accru de saignement. AGRASTAT n'est pas recommandé dans le traitement trombotique concomitant ou dans les 48h précédant l'administration de chlorhydrate de tirofiban ou lors de l'utilisation concomitante de médicaments majorant de façon substantielle le risque hémorragique (par exemple, anticoagulants oraux, autres inhibiteurs GPIIb/IIIa par voie parentérale, solutions de fibrinolyse). L'expérience n'est pas suffisante quant à l'utilisation du chlorhydrate de tirofiban dans ces conditions; cependant, un risque accru de saignement est suspecté. **Grossesse et allaitement:** Effets indésirables: **Résumé du profil de sécurité:**

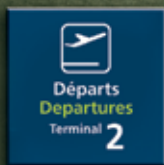
L'effet indésirable le plus fréquemment rapporté pendant le traitement par AGRASTAT en utilisation concomitante avec l'héparine, l'aspirine et/ou d'autres agents anticoagulants, était des saignements, généralement des saignements muco-cutanés légers ou un saignement léger au site de cathétérisation. Des saignements gastro-intestinaux, rétro-péritonéaux, intracraniaux, hémorragiques et post-opératoires, un hémorragie épistaxiale dans la région rachidienne, un hémorragie de la conjonctive, une hémorragie pulmonaire (hémoptysse) ont également été rapportés. Les saignements graves et intracraniaux selon les critères TM étaient respectivement <2,5% et <0,1%. L'effet indésirable le plus grave était une hémorragie mortelle. Les des études pivot, l'administration d'AGRASTAT a été associée à une thrombocytémie (numération plaquettaire >90.000/mm³), qui est survenue chez 1,3% des patients traités par AGRASTAT et l'héparine. L'incidence des thrombocytémies sévères (numération plaquettaire >300.000/mm³) était de 0,3%. Les effets indésirables, autres que des saignements, les plus fréquemment observés lors de l'administration simultanée d'AGRASTAT et d'aspirine étaient des nausées (1,1%), de la fièvre (1,1%) et des céphalées (1,1%). **Surdosage:** 3. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES: Propriétés pharmacodynamiques: Agent anti-thrombotique - Inhibiteur de l'aggrégation plaquettaire, code ATC: B01AC17. Le chlorhydrate de tirofiban est un antagoniste non compétitif du récepteur GPIIb/IIIa. Propriétés pharmacocinétiques: Données de sécurité précliniques: 4. DONNÉES PHARMACÉUTIQUES: Liste des excipients: Chlorure de sodium, citrate de sodium dihydrate, acide citrique anhydre, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et/ou hydroxyde de sodium (pour l'équilibre du pH). Incompatibilités: Une incompatibilité a été constatée avec le diazepam. Par conséquent, AGRASTAT et le diazepam ne doivent pas être administrés dans la même ligne de perfusion intraveineuse. **Durée de conservation:** 3 ans. **Précautions particulières de conservation:** Ne pas congeler; toute perfusion inutilisée doit être jetée. Conserver la poche dans le surbouteille; à l'abri de la lumière. **Nature et contenu de l'emballage extérieur, précautions particulières d'élimination et de manipulation:** Aucune incompatibilité n'a été trouvée avec AGRASTAT et les médicaments suivants administrés par voie intraveineuse: sulfate d'atropine, sulfate d'atropine, acépromazine, acépromazine, chlorhydrate d'épinephrine, fentanyl, héparine, lidocaïne, chlorhydrate de midazolam, insuline humaine, nitroglycérine, chlorure de potassium, chlorhydrate de propofol, chlorhydrate de propofol injectable, 7. TITULAIRE DE L'AMM / EXPLOITANT: TITULAIRE: CORREVIO (UK) LTD - 355 BRAND - LONDON WC2R 1BH. EXPLOITANT: CORREVIO - 122, RUE DE PROVENCE - 33009 PARIS - Tél. 01 77 68 89 17. 8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ: 34009 563 203 5; poche de 250ml, bolus de 1 ml. 9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION: 30.07.1999/23.05.2013. 10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE: 23.05.2013. 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. 5111-94 du code de la santé publique. Agée aux collectivités.

* Pour une information complète, voir le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site Internet de l'ANSM: www.ansm.sanofi.fr

correvio
Téléphone : 01 77 68 89 17
E-mail : info@correvio.com

AGRASTAT*
50 µg/ml,
solution pour perfusion (tirofiban)

FR-PUB-AGR-03/01-2013-bis - 1/2017/65024 764/PM/003 - Conception & Réalisation Origines Conseil - www.origines-conseil.com



Départs
Departures
Terminal 2



Visa PM : 12/10/65916489/PM/011
EFV/13/10/AP - Date de diffusion: Septembre 2013

Lors de la phase d'entretien
du traitement.



Plus de **500 000** patients traités.*
3 ans d'expérience en France**

 **Efient**[®]
prasugrel 10_{mg}
comprimé pelliculé

Votre décision, leur avenir

EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés (prasugrel) FORME ET PRESENTATION⁽¹⁾: EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés.
COMPOSITION⁽¹⁾: Chaque comprimé contient 10 mg de prasugrel (sous forme de chlorhydrate). Excipient à effet notoire: lactose. **INDICATION**: Efient[®], en association avec l'acide acétylsalicylique (AAS), est indiqué dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients 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⁽¹⁾**: Voie orale. Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour). L'arrêt 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. Enfants et adolescents: non recommandé en l'absence de données. CTJ: 1,85 €. **CONTRE-INDICATIONS**: Hypersensibilité à la substance

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

rétro-péritonéale, hémorragie rectale, hématochézie, gingivorragie, hémorragie post-procédurale. Rares: thrombocytopénie, hématome sous-cutané. Fréquence inconnue: Purpura thrombocytopénique thrombotique. **PHARMACODYNAMIE⁽¹⁾**: inhibiteurs de l'agrégation plaquettaire à l'exclusion de l'héparine, code ATC: B01AC22. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE⁽¹⁾**: LISTE I. **INFORMATIONS ADMINISTRATIVES/PRISE EN CHARGE⁽¹⁾**: EU/1/08/503/016: EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 30 comprimés pelliculés - Voie orale - CIP 34009 398 796 9 7 - Prix: 55,41€ - Remb. Séc. Soc. 65% et agréé Collect. EU/1/08/503/013: EFIENT[®] 10 mg, comprimés pelliculés - Plaquettes thermoformées (alu) - Boîte de 90 x 1 comprimé pelliculé - Voie orale - CIP 34009 574 530 2 2 - Agrée Collect. • Date de dernière révision: 30 mai 2013. • 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: informed_daichisankyo-lilly@illy.com DAICHI SANKYO FRANCE S.A.S., 1 rue Eugène et Armand Peugeot, 92508 RUEIL-MALMAISON Cedex. Tél.: 01.55.62.14.60 ⁽¹⁾ 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_version1-juliet2013.

⁽¹⁾ Lors de la phase d'entretien du traitement
Initiation par une dose de charge de 60 mg puis dose d'entretien de 10 mg par jour en association à de l'acide acétylsalicylique (75 à 325 mg par jour).
⁽²⁾ A moins qu'un arrêt d'Efient[®] soit cliniquement indiqué.
^{*} IMS Health : nombre de patients traités (France, Allemagne, Grande-Bretagne, Etats-Unis) depuis la commercialisation (août 2009 aux Etats-Unis).
^{**} Commercialisation depuis janvier 2010.

