

réalités

→ Mensuel # 300 • Mars/Avril 2014

CARDIOLOGIQUES

1990 ▶
▶ 2014



MERCI À:

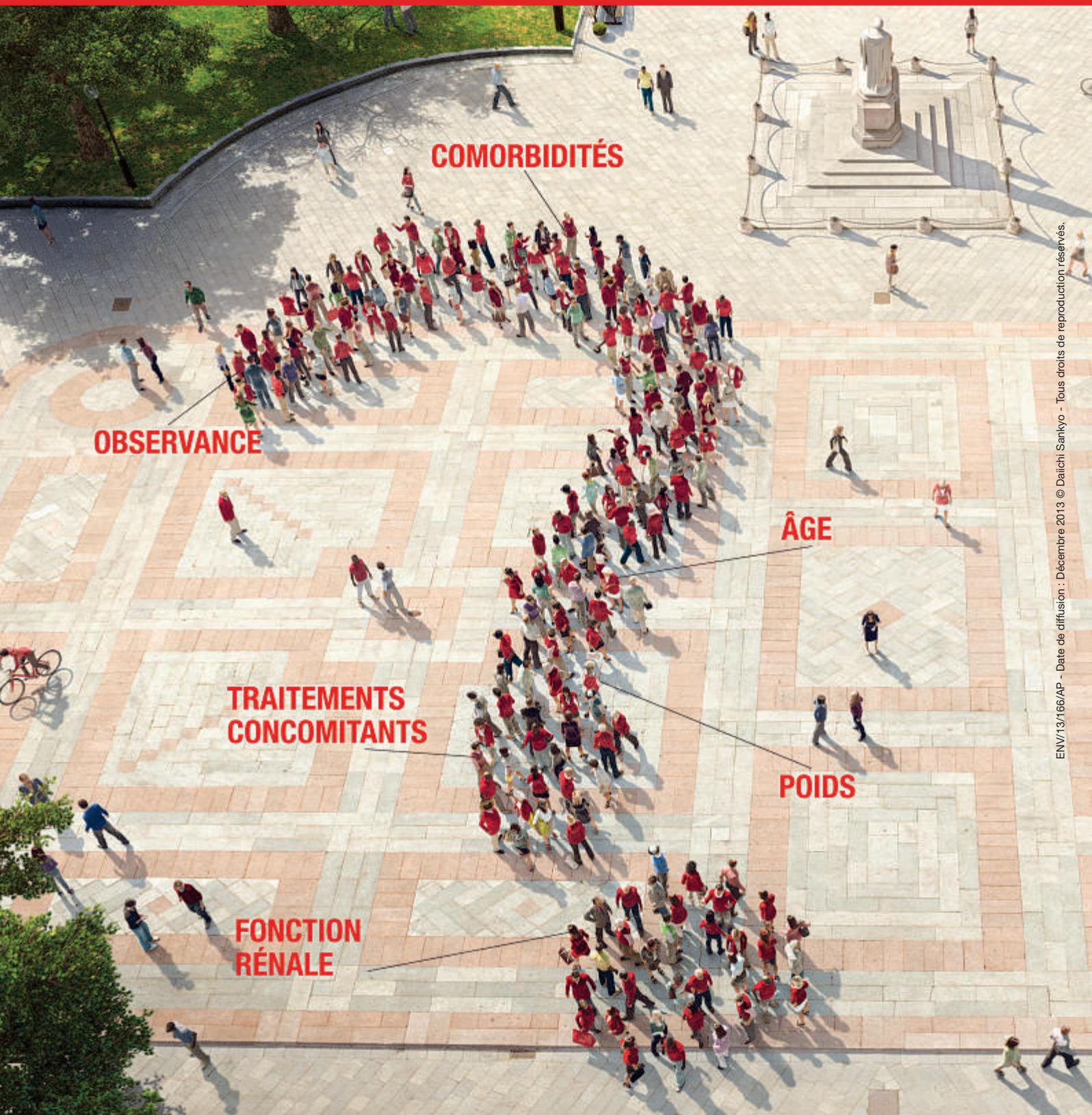
- nos lecteurs
- nos comités scientifiques
- nos auteurs
- nos partenaires

N° 300

www.realites-cardiologiques.com

La FMC du cardiologue d'aujourd'hui pour préparer la médecine de demain

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



ENV/13/166/AP - Date de diffusion : Décembre 2013 © Daiichi Sankyo - Tous droits de reproduction réservés.

**Daiichi Sankyo s'engage dans la recherche
sur l'ANTICOAGULATION ORALE**



Passion pour l'Innovation.
Considération pour les Patients.

Éditorial

300 numéros de *Réalités Cardiológicas.* Tous en prise avec l'évolution d'une discipline



→ **F. DIÉVART**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Ce numéro de la revue *Réalités Cardiológicas* est le 300^e. Cette revue accompagne les cardiologues depuis 24 ans maintenant, et elle résiste encore aux tourmentes qui affectent la presse dans son ensemble, et particulièrement la presse médicale. Cette tourmente est une réalité : en effet, en 1990, un cardiologue français avait accès à plus de 30 revues de cardiologie éditées en français et en France et, en 2014, il ne dispose plus que d'une dizaine de revues de ce type.

Si la situation de la presse médicale a évolué, la pratique médicale et cardiologique a aussi été marquée par de nombreuses évolutions et les 300 numéros de *Réalités Cardiológicas* sont là pour en témoigner, notamment sur le plan des connaissances médicales.

Dans ce préambule au numéro 300 consacré aux recommandations de pratique et permettant d'aborder une certaine réalité médicale, nous souhaitons souligner une autre évolution de la médecine, qui touche davantage la pratique que la connaissance : l'évolution de la relation médecin-patient.

Évolution de la relation médecin-patient

Que le médecin le ressente ou non, qu'il le regrette ou non, qu'il l'accepte ou non, il est indéniable que la relation entre le médecin et le patient n'a cessé d'évoluer au cours des dernières décennies. Il est ainsi possible de distinguer des phases successives mais non indépendantes, chacune ayant laissé son empreinte et donné lieu à des modifications des comportements et/ou réglementations.

Schématiquement, quatre grandes périodes peuvent être identifiées avec le passage d'une relation où le médecin était tout-puissant à un nouveau type de relation, promu par la loi : la relation de décision partagée.

NUMÉRO 300

>>> **Les années 1950-1970** ont été caractérisées par l'explosion de l'efficacité thérapeutique, ou supposée telle, avec de nouveaux traitements et de nouvelles techniques. En cardiologie, ce sont ces années qui voient, entre autres, la mise à disposition des premiers bêtabloquants (1966), la première tentative de traitement de l'insuffisance aortique par une valve à bille dans l'aorte thoracique ascendante (1954), le premier remplacement valvulaire mitral (1960), la première coronarographie sélective (1958), les premiers pontages coronaires (1964), la première transplantation cardiaque (1967) et la première angioplastie coronaire (1977). Le corollaire en était que le pouvoir médical était fondé et légitimé sur et par ses succès.

>>> **Les années 1980-1990** ont, elles, été marquées par le désir de protection et d'épanouissement de l'individu. Le corollaire en a été le développement de comités d'Éthique (le Comité consultatif national d'éthique a été créé en février 1983), la promulgation de la loi Huriet (en décembre 1988), la mise en avant de la notion d'utilité et la prise en compte des critères de qualité de vie dont la définition en termes de santé a été proposée en 1994 par l'OMS.

>>> **Les années 1990-2000** ont été dominées par le concept de justification des décisions avec, pour conséquence, l'emprise progressive sur la pratique des références et des recommandations reposant sur la médecine fondée sur les preuves. Si le terme de médecine fondée sur les preuves a été forgé par Gordon Guyatt en 1980, c'est un article de 1992 de David Sackett qui en permet la diffusion et en établit la prégnance, ce qui contribuera en parallèle – après un long processus élaboré dans d'autres domaines comme par exemple l'aéronautique – à la mise en place de procédures d'évaluation des pratiques. C'est ainsi qu'en 1991, la loi sur la réforme

hospitalière a introduit la notion d'EPP ou évaluation des pratiques professionnelles et qu'en 1993 a été proposé le modèle de l'évaluation renforçante (en anglais: *Empowerment Evaluation*) par David Fetterman, modèle qui servira de guide pour une évaluation faisant participer les différents acteurs d'un secteur où l'évaluateur est engagé aux côtés des acteurs. En parallèle, s'appuyant sur les références et peut-être sur la volonté de participer "d'une certaine manière" à l'évaluation de la pratique des médecins, les malades ou leurs familles ont souhaité que le médecin puisse rendre des comptes, notamment en cas de résultat non conforme aux attentes. La conséquence en a été une augmentation du nombre de procès à l'encontre des médecins, et cela parfois dans l'objectif de connaître la vérité... L'adage qui voulait que "*la souffrance et la mort dépendaient plus, dans l'esprit du public, de la fatalité que du droit*" a ainsi perdu progressivement de sa pertinence.

>>> **La période actuelle** est incontestablement celle de l'explosion de l'information concernant la santé. Celle-ci est accessible sur tous les supports grand public et notamment sur Internet. Son corollaire en est le développement d'un "savoir médical profane", et il apparaît maintenant nécessaire de canaliser médicalement l'information et de proposer une éducation du patient. Ces années sont caractérisées par un concept: le patient est un acteur de sa santé, il peut et doit participer à la décision d'un soin qui le concerne au premier chef.

Autre modèle de l'évolution de la relation médecin-patient

Il est aussi possible de décrire l'évolution de la relation médecin-patient par une typologie des comportements du médecin prenant en compte quatre modèles.

>>> **Le modèle paternaliste:** dans ce type de relation, le médecin est, ou se juge, comme "*le mieux à même de définir le bien-fondé des décisions médicales qu'il prend pour ses propres malades*". Il use de son privilège thérapeutique, ne divulgue à son patient que des informations choisies, dans l'objectif d'obtenir un consentement formel (ou une absence de refus) et décide seul du traitement. Ce modèle, probablement courant à une époque, est maintenant jugé dépassé et peu répandu. Il n'est par ailleurs pas ou plus applicable car il suppose que le patient et son médecin partagent les mêmes valeurs de ce qui est juste et bien.

>>> **Le modèle informatif:** ici, le médecin fournit au patient les informations appropriées pour l'aider à choisir le traitement. Les valeurs/préférences du patient sont supposées connues par le patient et n'ont pas besoin d'être révélées, tandis que les informations sur le diagnostic et les options thérapeutiques sont ignorées par le patient et doivent donc lui être "transférées". Ce modèle a une portée limitée car il suppose que le patient a assimilé des connaissances complexes et que le médecin accepte de devenir un simple technicien, sans rôle actif dans la décision médicale finale.

>>> **Le modèle interprétatif:** le médecin expose objectivement les éléments de diagnostic et les thérapeutiques possibles et révèle les valeurs/préférences du patient. Le choix du traitement est ainsi coproduit dans l'interaction.

>>> **Le modèle délibératif:** dans ce modèle, le médecin accompagne le patient dans la découverte et le choix de l'option thérapeutique pour lui permettre de combiner ses préférences, son style de vie et les nécessités qu'exige sa situation médicale; il aide le patient à réfléchir à ses valeurs

et à mieux les comprendre. Le patient, quant à lui, exprime son autonomie dans le choix de valeurs qui lui sont propres et qui ont finalement guidé son choix.

Ces deux derniers modèles consacrent la place active des deux intervenants de l'interaction. Ils correspondent aux développements de la profession médicale et aux représentations sociales maintenant dominantes des rôles que doivent jouer les deux catégories d'acteurs dans le cadre de leur rencontre. Ce sont les "modèles de la décision partagée".

L'ère de la décision partagée

Même si dans de nombreux cas, et cela tant du fait du patient que du médecin, il n'en est pas toujours ainsi, l'évolution de la relation médecin-malade évolue progressivement, et surtout réglementairement, vers une relation de décision partagée entre le médecin et le patient.

En 2014, dans la relation médecin-patient, le médecin n'est plus paré de l'aura du pouvoir lié aux succès et au savoir. Son savoir paraît accessible, son savoir peut être remis en cause et le médecin est parfois impliqué dans des scandales sanitaires. Surtout, il est face à un patient dont les droits

ont été affirmés par plusieurs textes de lois, notamment ceux de la loi Kouchner de 2002.

En 2014, le patient se forge progressivement un savoir médical profane. Celui-ci est traditionnellement constitué des discussions avec l'entourage, amis et famille, mais les données de ce savoir sont démultipliées par la consultation de revues grand public et de sites Internet. Ainsi, un sondage effectué en 2010 auprès de 1 014 personnes en France montrait que 64 % avaient déjà cherché de l'information sur la santé sur Internet: dans 70 % des cas, la recherche était indépendante d'une consultation et 34 % d'entre elles ne le disaient pas à leur médecin. Dans un autre sondage effectué en 2013, les personnes cherchant des informations de santé sur Internet indiquaient le faire pour mieux comprendre les explications données par le médecin, trouver d'autres informations que celles données par les médecins, confirmer l'information donnée et obtenir un second avis.

En 2014, le médecin n'est plus la seule source de l'information de santé et son avis peut être évalué, discuté, voire remis en cause. Un nombre grandissant de patients veut être acteur de sa santé et Internet facilite cette tendance. Tendances renforcées par le fait que la loi et les recommandations de

pratique stipulent que les préférences et valeurs du patient doivent être prises en compte dans le choix d'une option thérapeutique.

La loi de 2002 a en effet reconnu à la personne malade des droits dans sa relation avec les professionnels de santé en tant qu'utilisateur de leurs services. Cette loi a modifié les positions d'acteurs en donnant au patient les moyens de prendre, en connaissance de cause, les décisions concernant sa santé. L'existence du droit subjectif d'information dont le patient est titulaire a pour conséquence de créer une obligation à la charge du professionnel.

Le professionnel "sachant" est donc tenu de donner au patient les informations nécessaires pour que ce dernier soit en mesure de prendre une décision. La loi du 4 mars 2002 a accordé une place prééminente au droit d'information car ce droit conditionne l'expression de la volonté du patient: il est le moyen lui permettant de prendre les décisions le concernant en connaissance de cause. Cette loi a fixé dans les textes législatifs "le droit de savoir, pour pouvoir décider", et ainsi le droit d'être informé précède la mise en œuvre des soins.

Il s'agit d'une nouvelle réalité médicale.



ENSEMBLE POUR UNE ANTICOAGULATION RESPONSABLE



ENSEMBLE POUR UNE ANTICOAGULATION RESPONSABLE BOEHRINGER INGELHEIM MALADIES THROMBOEMBOLIQUES

Boehringer Ingelheim, présent depuis plus de 25 ans dans les maladies thromboemboliques, poursuit son action aujourd'hui à travers une charte d'engagement comportant 5 piliers :

R Répondre aux besoins thérapeutiques,

D Développer les expertises,

C Connecter les expériences,

D Diffuser les connaissances,

S Soutenir les médecins et leurs patients.



**Boehringer
Ingelheim**

COMITÉ D'HONNEUR

Pr J. Acar, Pr M. Bertrand, Pr J.P. Bounhoure, Pr J.P. Bourdarias, Pr M. Brochier, Pr J.P. Broustet, Pr A. Casassoprana, Pr J. Deanfield, Pr J.M. Gilgenkrantz, Pr P. Godeau, Pr R. Gourgon, Pr R. Grolleau, Pr L. Guize, Pr P. Hugenholtz, Pr J. Kachaner, Pr H. Kulbertus, Pr J. Lanfranchi, Pr P. Lesbre, Pr S. Levy, Pr J.M. McKenna, Pr J.M. Mallion, Pr G. Motté, Pr A. Nitenberg, Pr J.Y. Neveux, Dr J.P. Ollivier, Pr J. Puel, Pr M. Safar, Pr K. Schwartz, Pr P.W. Serruys, Pr R. Slama, Pr B. Swynghedauw, Pr P. Touboul, Pr P.E. Valère

COMITÉ SCIENTIFIQUE

Pr J. Amar, Pr P. Amarenco, Pr M.C. Aumont, Pr J.P. Bassand, Pr J.P. Becquemin, Pr A. Benetos, Pr A. Berdeaux, Pr J. Blacher, Pr J.J. Blanc, Pr O. Blétry, Pr M.G. Bousser, Pr E. Bruckert, Pr B. Chamontin, Pr B. Charbonnel, Pr A. Cohen, Pr S. Consoli, Pr Y. Cottin, Pr J.C. Daubert, Pr J. de Leiris, Pr M. de Lorgeril, Pr H. Douard, Pr J.L. Dubois-Randé, Pr H. Eltchaninoff, Pr J.L. Elghozi, Pr J. Ferrières, Pr M. Galinier, Pr J. Garot, Pr P. Gibelin, Pr T. Gillebert, Pr X. Girerd, Pr P. Guéret, Pr P.J. Guillausseau, Pr A. Hagège, Pr T. Hannedouche, Pr O. Hanon, Pr L. Hittinger, Pr B. Jung, Pr Y. Juillière, Pr E. Kieffer, Pr J.M. Lablanche, Pr A. Leenhardt, Pr J.Y. Le Heuzey, Pr D. Loisance, Pr J. Machecourt, Pr J.L. Mas, Pr G. Meyer, Dr J.P. Monassier, Pr J.J. Mourad, Pr G. Montalescot, Pr A. Pavie, Pr R. Roudaut, Pr D. Sidi, Pr M. Slama, Pr G. Slama, Pr J.L. Schlienger, Pr G. Steg, Pr D. Thomas, Pr C. Tribouilloy, Pr P. Valensi, Pr E. Van Belle

COMITÉ DE LECTURE/RÉDACTION

Dr B. Brembilla-Perrot, Dr J. Chapman, Dr B. Cormier, Dr X. Copie, Pr J.N. Dacher, Dr M. Dahan, Dr T. Denolle, Dr F. Diévert, Dr P. Dupouy, Dr F. Extramiana, Dr L. Fermont, Dr J.M. Foul, Dr D. Himbert, Pr Ph. Hoang The Dan, Pr P. Jourdain, Dr J.M. Juliard, Dr D. Karila-Cohen, Pr J.P. Laissy, Dr S. Lafitte, Dr D. Logeart, Dr D. Marcadet, Dr P.L. Massoure, Pr J.L. Monin, Dr M.C. Morice, Pr A. Pathak, Dr J.F. Paul, Dr D. Payen, Dr O. Paziand, Dr F. Philippe, Dr G. Pochmalicki, Dr P. Réant, Dr Ph. Ritter, Pr J. Roncalli, Dr C. Scheublé, Dr L. Tafanelli, Dr B. Vaisse, Pr B. Verges

RÉDACTEUR EN CHEF

Dr M. Genest

CONSEILLER SCIENTIFIQUE

DIRECTEUR DES OPÉRATIONS SPÉCIALES

Dr F. Diévert

DIRECTEUR DE LA PUBLICATION

Dr R. Niddam

RÉALITÉS CARDIOLOGIQUES

est édité par Performances Médicales
91, avenue de la République
75540 Paris Cedex 11
Tél. : 01 47 00 67 14, Fax: 01 47 00 69 99
E-mail : info@performances-medicales.com

SECRÉTARIAT DE RÉDACTION

A. Le Fur, C. Le Barbé

PUBLICITÉ

D. Chargy

RÉDACTEUR GRAPHISTE

M. Perazzi

MAQUETTE, PAO

J. Delorme

CHEF PROJET WEB

J. Nakache

IMPRIMERIE

Impression : bialec – Nancy
95, boulevard d'Austrasie
CS 10423 – 54001 Nancy cedex
Commission Paritaire : 0117 T 81117
ISSN : 1145-1955
Dépôt légal : 2^e trimestre 2014



#300

Mars/Avril 2014

3 **Éditorial : 300 numéros de Réalités Cardiológicas. Tous en prise avec l'évolution d'une discipline**
F. Diévert

8 **Les recommandations de bonne pratique : vers une situation potentiellement paradoxale ?**
F. Diévert

14 **Les implications et lacunes d'un texte de recommandations : l'exemple de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques**
F. Diévert

18 **Les forces à l'œuvre dans l'élaboration d'un texte de recommandations**
F. Diévert

24 **Peut-on influencer le contenu d'un texte de recommandations ?**
F. Diévert

28 **Les recommandations nord-américaines de 2013 : ce qui a changé**
F. Diévert

31 **Recommandations nord-américaines sur le traitement de la cholestérolémie afin de réduire le risque cardiovasculaire athéroscléroseux chez les adultes**
F. Delahaye

34 **Recommandations nord-américaines sur l'évaluation du risque cardiovasculaire athéroscléroseux**
F. Delahaye

35 **Recommandations nord-américaines pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité chez les adultes**
F. Delahaye

40 **Recommandations nord-américaines sur le style de vie permettant de réduire le risque cardiovasculaire athéroscléroseux**
F. Delahaye

41 **Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur le diabète**
F. Delahaye

➔ MISE AU POINT

45 **Comment a été déterminé le bénéfice de l'anticoagulation orale dans la fibrillation atriale ? Quel est l'index thérapeutique des anticoagulants oraux ?**
F. Diévert

Un bulletin d'abonnement est en page 44.
Photo de couverture : © DR

Les recommandations de bonne pratique : vers une situation potentiellement paradoxale ?

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Dans l'exercice de la médecine, les recommandations de bonne pratique (RBP) ont acquis un statut particulier par le principe sur lequel elles reposent – induisant un mode d'élaboration spécifique – et par leurs implications éthiques et médico-légales.

Qu'est-ce que des recommandations de bonne pratique ?

1. Selon la HAS

Ce qui rend les RBP particulières est leur principe, inclus dans leur définition telle qu'elle est proposée par la Haute autorité de santé (HAS) : *“Propositions développées méthodiquement pour aider le praticien et le patient à rechercher les soins les plus appropriés dans des circonstances cliniques données”*. Un des mots importants de cette définition est *“méthodiquement”*, ce qui rend compte de la méthode sur laquelle repose leur élaboration et une autre définition prend en compte cette méthode : *“les RBP sont des synthèses rigoureuses de l'état de l'art et des données de la science à un temps donné”*.

Ainsi, les RBP sont des propositions de prise en charge d'un patient reposant sur une synthèse aussi fiable que possible des données acquises de la science. En cela, elles devraient représenter la quintessence de la science médicale à un moment donné.

Afin de préciser leurs modalités rigoureuses d'élaboration, la HAS a publié, en décembre 2010, un guide méthodologique intitulé *“Élaboration de recommandations de bonne pratique – Méthode”* pour que tant les médecins que les patients puissent juger des efforts mis en œuvre et/ou à mettre en œuvre pour leur élaboration. Dans le fil de la loi de 2002, renforçant les droits du patient à l'information, la HAS précise qu'un document d'information destiné aux patients doit être systématiquement envisagé pour toute RBP élaborée. Ainsi, le patient peut disposer librement des références médicales relative aux affections dont il est atteint.

2. Deux types de “recommandations”

En pratique, il existe deux grands types de recommandations :

- les Recommandations pour la pratique clinique (RPC) ;
- les Recommandations par consensus formalisé (RCF).

Ce qui les distingue est que la méthode des *“Recommandations pour la pra-*

tique clinique” fait la synthèse de données acquises de la science, lorsque des données précises et fiables sont disponibles, ce qui doit conduire à des choix clairs. Elle est donc la méthode préférentielle pour élaborer des RBP mais elle suppose qu'une information fiable existe.

En revanche, l'élaboration d'une recommandation *“Consensus”* découle d'un constat d'absence ou d'insuffisance de littérature de fort niveau de preuve permettant de répondre précisément et spécifiquement aux questions posées. Pour fournir des guides de pratique, deux solutions sont alors envisageables : soit décliner un thème en situations cliniques facilement identifiables (listes d'indications, de critères, etc.), soit utiliser une méthode permettant d'élaborer un *“Consensus”*. C'est le cas lorsqu'il y a controverse sur la portée des données disponibles, et il est alors nécessaire d'identifier – par un groupe indépendant – et de sélectionner – parmi plusieurs alternatives – les situations dans lesquelles une pratique peut être jugée appropriée.

De façon simplifiée, quand la littérature de fort niveau de preuve est insuffisante ou expose à des interprétations controversées, une recommandation peut reposer sur un consensus élaboré par un jury indépendant, auquel est fournie une synthèse de

la littérature disponible et qui auditionne des experts sélectionnés dans un domaine, afin d'élaborer, pour un temps défini et toujours restreint, un texte de consensus.

3. Limite pratique des recommandations

Les recommandations ne doivent cependant pas être appliquées "mécaniquement", c'est-à-dire sans discernement notamment de la situation clinique et plus encore des valeurs et préférences des patients. Et cela, principalement parce qu'elles n'ont pas vocation à décrire l'ensemble de la prise en charge d'un état de santé ou d'une maladie. Elles devraient se limiter aux points d'amélioration de cette prise en charge, identifiés à l'aide d'études de pratiques ou, en l'absence de telles études, à l'aide des avis et de l'expérience des professionnels de santé concernés par le thème.

Les recommandations ont-elles force de loi?

En France, selon plusieurs jugements du Conseil d'Etat, les recommandations ont force de loi, tant pour les médecins que pour les administrations qui les élaborent.

1. Une force de loi consacrée par la jurisprudence du Conseil d'État en 2005

Concernant la valeur juridique des RBP élaborées par les agences officielles, c'est en 2005 que deux jugements leur ont donné un caractère juridiquement opposable.

La première décision est relative à une affaire opposant le ministre de la Santé et de la protection sociale au Conseil national de l'Ordre des médecins au sujet d'un arrêté du 5 mars 2004. Cette décision concerne des RBP relatives à l'accès aux informations concernant la santé d'une personne. Le Conseil

d'Etat, dans un jugement du 26 septembre 2005, écrit : "[...] *Les modalités d'accès aux informations concernant la santé d'une personne, et notamment l'accompagnement de cet accès, font l'objet de recommandations de bonnes pratiques établies par l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé et homologuées par un arrêté du ministre chargé de la santé; [...] si les recommandations de bonnes pratiques ainsi définies, qui visent normalement à donner aux professionnels et établissements de santé des indications et orientations pour l'application des dispositions législatives et réglementaires relatives à l'accès des patients aux informations médicales, n'ont pas en principe, même après leur homologation par le ministre chargé de la santé, le caractère de décision faisant grief, elles doivent toutefois être regardées comme ayant un tel caractère, tout comme le refus de les retirer, lorsqu'elles sont rédigées de façon impérative [...]*".

Les expressions clés de cette décision sont "faire grief" et "être regardées comme ayant un tel caractère". En langage plus commun, cela veut dire que, légalement, on ne peut reprocher à quelqu'un, notamment à un médecin, de ne pas suivre les RBP; elles ne font pas grief en ce sens qu'elles ne peuvent être reprochées. Mais, la suite du texte précise qu'elles doivent "être regardées comme ayant un tel caractère", ce qui veut dire que leur non application peut être reprochée, notamment à un médecin.

Plus directement, un autre jugement, rendu à l'encontre d'un médecin le 12 janvier 2005, précise plus clairement l'analyse juridique des recommandations. Ainsi, le Conseil d'État, dans l'"affaire Kerkerian", qualifie de façon juridique les RBP en les rendant opposables au médecin dans le cadre de sa pratique : "*Le praticien mis en cause n'avait pas tenu compte, pour*

dispenser ses soins à ses patients, des données acquises de la science, telles qu'elles résultent notamment des Recommandations de bonnes pratiques élaborées par l'ANAES". Ce jugement a deux implications : la première est que les recommandations de bonne pratique sont reconnues comme faisant partie des données acquises de la science, et la deuxième est que la référence à ces recommandations de bonne pratique permet d'infliger une sanction à un praticien.

Ainsi donc, en 2005, les jugements du Conseil d'État permettent de conclure que le médecin doit se conformer aux RBP, sauf à être en mesure d'apporter la preuve du caractère inapproprié de celles-ci à la situation particulière de son patient. En d'autres termes, le praticien ne peut remettre en cause la valeur scientifique des RBP, mais simplement montrer que les propositions qu'elles fournissent ne sont éventuellement pas adaptées à la situation particulière d'un patient donné.

2. Une force de loi confirmée par le Conseil d'État le 27 avril 2011

En 2010 et 2011, un litige a opposé un organisme dénommé Formindep et la HAS. Pour simplifier, le Formindep émettait des doutes sur la valeur des recommandations formulées par la HAS en 2006 pour la prise en charge du diabète de type 2, au motif que les experts les ayant rédigés avaient des conflits d'intérêts notables, parfois non déclarés. La HAS ne voulant pas répondre aux demandes du Formindep de révision/annulation des recommandations, cet organisme a porté plainte auprès du Conseil d'État. Et, le 27 avril 2011, le Conseil d'État a rendu un avis enjoignant la HAS d'abroger la recommandation pour "Le traitement médicamenteux du diabète de type 2" produites en 2006. La raison en était donc le non respect des règles de gestion des conflits d'intérêts des experts. Le Conseil d'État écrit

dans son jugement “*La Haute autorité de santé n’a pas été en mesure de verser au dossier l’intégralité des déclarations d’intérêts dont l’accomplissement était pourtant obligatoire de la part des membres de ce groupe de travail*”. Surtout, le Conseil d’État écrit dans un de ses attendus préalables à la décision : “*Si les recommandations de bonne pratique sont censées représenter aux yeux des autorités publiques l’état des connaissances sur les données acquises de la science, il est faux, voire hypocrite, d’affirmer que le médecin a le choix de les suivre ou non*”. Dès lors que le médecin ne peut que suivre les recommandations, celles-ci ont donc force de loi !

3. Mais, ce que ne précise pas explicitement le texte

Le jugement du Conseil d’État ne précise pas explicitement quelles sont les recommandations de bonne pratique ayant force de loi : celles de la HAS, celles de sociétés savantes, les françaises, les européennes, les nord-américaines ou encore les internationales produites par l’OMS ?

Implicitement, dans le texte du Conseil d’État, il est possible de comprendre que ce qu’il recouvre par “Recommandations opposables juridiquement” comprend les Recommandations pour la Pratique Clinique élaborées par le service des recommandations professionnelles, mais aussi les “Guide Médecin” élaborés par le service des ALD qui reposent sur ces recommandations.

On comprend aussi que les textes de 2005 et de 2011 du Conseil d’État établissent de nouvelles responsabilités : – pour le médecin, qui peut être poursuivi s’il ne respecte pas les recommandations (hormis s’il peut justifier que le cas de son patient n’entre pas dans le champ des recommandations); – mais aussi pour la HAS, qui peut être poursuivie par les administrés – les

médecins et les patients – s’ils estiment que la recommandation leur a porté préjudice (!).

Les recommandations font-elles partie de l’enseignement de la médecine ?

1. Pour les enseignants

Une grande partie des cours de diverses facultés de médecine en France est en téléchargement libre sur Internet et leur consultation montre à quel point ils s’appuient sur les recommandations de bonne pratique.

Ainsi, par exemple, les modalités de la prise en charge des “dyslipidémies” sont pratiquement toujours celles proposées dans les recommandations de bonne pratique de la HAS/Afssaps de 2005, notamment en termes de cibles et de seuils d’intervention, sans regard critique et/ou autres propositions thérapeutiques. Ce qui est proposé dans les recommandations constitue ainsi un fondement de ce qui est enseigné : les recommandations sont devenues une norme et la source d’un savoir médical.

2. Pour les “apprenants”

Quelques discussions informelles avec des étudiants en médecine montrent que ceux-ci ont bien compris qu’un des supports de leur enseignement repose sur les recommandations de bonne pratique, et d’ailleurs nombre d’entre eux apprennent leurs cours, entre autres, au moyen des textes de recommandations.

Afin de satisfaire aux besoins et exigences des enseignants, des étudiants et des médecins, une grande partie des supports d’information de la profession médicale fait régulièrement des comptes rendus des recommandations dès qu’elles paraissent, que celles-ci soient françaises, européennes ou nord-améri-

caines, et cela même si ces différentes recommandations contiennent des différences parfois notables.

Les recommandations sont-elles toujours en accord avec les données acquises de la science ? Tiennent-elles leurs engagements ?

Malgré le travail effectué par les groupes chargés de les élaborer, malgré le fait qu’elles ont “force de loi”, les recommandations ne sont pas toujours en accord avec les données acquises de la science pour de multiples raisons qui seront analysées dans d’autres articles de cette revue.

Ici, parmi tant d’autres possibles, seuls deux exemples seront fournis qui illustrent deux cas où les RBP peuvent non seulement ne pas être en accord avec les données acquises de la science mais être potentiellement dangereuses. C’est en particulier le cas lorsqu’elles reposent sur des données erronées ou lorsque les données sur lesquelles elles reposent ne sont pas actualisées alors que des éléments nouveaux ont été publiés.

1. Données erronées

En 2011, deux sociétés savantes européennes, la Société européenne de cardiologie (ESC) et la Société européenne d’athérosclérose publient des “*Recommandations pour la prise en charge des dyslipidémies*”.

Un chapitre est consacré à la prise en charge des hypertriglycéridémies, notamment aux actions à entreprendre pour prévenir les pancréatites aiguës, dans lequel il est précisé : “*Un des risques cliniques majeurs des élévations importantes des triglycérides est la pancréatite aiguë...*”, et la première mesure pharmacologique proposée est la suivante “*débuter un traitement par*

fibrate (fénofibrate) avec des acides gras oméga-3 (2 à 4 g/j) comme traitement associé ou de l'acide nicotinique...".

Ainsi, cette recommandation de deux sociétés savantes ne propose pas seulement en première intention une classe thérapeutique donnée (les fibrates), mais bien une molécule particulière (le fénofibrate) pour prévenir le risque de pancréatite aiguë. Or, que sait-on de l'effet du fénofibrate sur le risque de pancréatite? Aucun essai randomisé n'a été spécifiquement conduit pour évaluer son effet sur la prévention des pancréatites aiguës chez des patients ayant une élévation importante des triglycérides : pourquoi alors la proposer? Pourquoi alors proposer le fénofibrate plutôt qu'un autre fibrate?

En dehors des hypertriglycéridémies majeures, la seule donnée clinique disponible concernant l'effet potentiel du fénofibrate sur le risque de pancréatite date de 2005. Elle est donc antérieure à l'élaboration des recommandations et aurait donc dû être prise en compte. Elle provient d'un essai de forte puissance, l'étude FIELD conduite contre placebo, qui montre sur un suivi de 5 ans une augmentation significative (74 %) du risque de pancréatite sous fénofibrate (RR: 1,74; IC 95 % : 1,04-2,91). Certes, il peut être licite de penser que ce résultat n'est pas pertinent puisque les patients de l'étude FIELD avaient en moyenne une triglycéridémie peu élevée à l'inclusion (1,74 g/L) et les pancréatites n'étaient pas le principal critère d'évaluation de l'étude.

Mais, inversement, il est tout aussi légitime d'avancer que 1) dans l'étude FIELD, sous fénofibrate, à 1 an, la triglycéridémie a diminué en moyenne de 30 % et le risque de pancréatite a augmenté significativement; 2) qu'il n'y a aucun autre élément fiable permettant de connaître l'effet du fénofibrate sur le risque de pancréatite; 3) que d'autres fibrates ont été évalués contre placebo et n'ont pas majoré le risque de pan-

créatite, c'est le cas par exemple avec le gemfibrozil et l'on peut être surpris que ce ne soit pas ce fibrate qui ait été mis en avant dans les recommandations; et, enfin, 4) une méta-analyse parue en 2012 a montré que les fibrates, pris dans leur ensemble, ont tendance à augmenter le risque de pancréatite (RR: 1,39; IC 95 % : 1,00-1,95) alors que les statines, également considérées dans leur ensemble, diminuent significativement ce risque: RR: 0,77; IC 95 % : 0,62-0,97.

Pourquoi est-ce donc les fibrates qui ont été proposés, et parmi les fibrates celui qui augmente le plus le risque de pancréatite à la lumière des évaluations disponibles? Et pourquoi les statines ne sont même pas citées alors que les données disponibles (et de niveau de preuve A puisque reposant sur une méta-analyse) montrent qu'elles réduisent le risque de pancréatite?

2. Données non actualisées

En 2009, l'ESC a publié des recommandations pour la prise en charge du risque cardiaque peropératoire chez des patients devant avoir une chirurgie non cardiaque. La présidence du groupe de travail a – logiquement et vu de l'extérieur – été confiée à Don Poldermans qui a été l'investigateur principal de plusieurs essais cliniques, les études DECREASE, qui ont montré que les bêtabloquants peuvent réduire le risque d'infarctus du myocarde dans la situation clinique couverte par les recommandations. Dans ces recommandations, les bêtabloquants sont proposés avec un grade 1B chez les patients ayant une maladie coronaire ou une ischémie myocardique identifiée sur les évaluations préopératoires et chez les patients devant avoir une chirurgie à haut risque.

En 2008, cependant, l'étude POISE, conduite en double aveugle contre placebo chez plus de 8 000 patients, a montré que les bêtabloquants, s'ils permettent de réduire de façon significa-

tive le risque d'infarctus du myocarde, augmentent la mortalité totale de 33 % ($p = 0,031$) et multiplient le risque d'AVC par 2,17 ($p = 0,005$).

Pour établir sa recommandation, et malgré le résultat de cette étude, Don Poldermans s'est appuyé sur une méta-analyse incluant les résultats de l'étude POISE et ceux des études DECREASE pour montrer que, en prenant en compte l'ensemble des données disponibles, les bêtabloquants n'augmentent pas la mortalité totale et peuvent donc être recommandés pour réduire le risque cardiaque peropératoire chez certains patients devant avoir une chirurgie non cardiaque.

Mais, en novembre 2011, soit 2 ans après cette recommandation, Don Poldermans a été démis de ses fonctions universitaires et hospitalières pour fraude lors de la publication des résultats des études DECREASE: une partie des données avait été totalement inventée. Les recommandations de l'ESC concernant l'usage des bêtabloquants n'ont toutefois pas été remises en cause à la suite de cette nouvelle.

En 2013, une méta-analyse, publiée dans le journal *Heart*, évalue de nouveau les bêtabloquants dans la prise en charge du risque peropératoire mais en excluant les études du programme DECREASE; cette méta-analyse démontre que les bêtabloquants, lorsqu'ils sont utilisés en peropératoire d'une chirurgie non cardiaque, augmentent significativement la mortalité totale de 27 % (IC: 1,01-1,60). Le 1^{er} août 2013 enfin, l'ESC annonce qu'elle va mettre à jour les recommandations sur le risque périopératoire.

Et pourtant, en 2014, les recommandations de l'ESC sur la réduction du risque cardiovasculaire peropératoire sont toujours disponibles en ligne sur Internet sans qu'aucune remarque ne soit formulée concernant les doutes sur l'usage et le risque potentiel des bêtabloquants.

Ce qui pose problème ici est le temps mis pour actualiser des recommandations dont plusieurs éléments indiquent qu'elles pourraient proposer une stratégie comportant un risque important. Cette situation scandaleuse a fait l'objet d'un article de la presse grand public aux États-Unis en janvier 2014, et il a été estimé par modélisation, d'après des données transitoirement disponibles sur le site Internet de l'ESC, que le maintien de cette recommandation après que la fraude a été dénoncée pourrait être responsable de 800 000 décès en Europe.

Une situation paradoxale

1. Pour le patient

Les recommandations sont élaborées pour aider à proposer les meilleurs soins possibles à un patient donné. Les deux exemples cités plus haut montrent que l'engagement sous-jacent à la promesse faite par ces recommandations peut ne pas être tenu. Plus encore, ils montrent que, dans certains cas, suivre des recommandations pourrait être délétère.

L'engagement éthique est donc rompu. La confiance du médecin vis-à-vis des

experts, mais plus encore, celle du patient vis-à-vis de son médecin ont de quoi être ébranlées, ce qui pourrait avoir des implications juridiques importantes.

Pour éviter ce genre de situation, on peut comprendre qu'en Amérique du Nord, le processus d'élaboration des recommandations ait été modifié afin de ne tenir compte que des données validées.

2. Pour le médecin

Le Conseil d'État stipule que les recommandations ont force de loi, et donc que le médecin doit les suivre, qu'il n'a pas le choix, notamment parce qu'elles représentent, à son avis, la synthèse des données acquises de la science. La HAS reconnaît que le médecin peut ne pas suivre une recommandation, mais au cas par cas, lorsqu'il apparaît qu'elle ne recouvre pas la situation clinique d'un patient donné.

Mais, dans les deux exemples cités, le médecin est face à un cas non évoqué dans les textes officiels disponibles : les exemples cités et la démarche associée à l'élaboration de RBP montrent qu'une attitude potentiellement dangereuse peut avoir force de

loi puisqu'elle est incluse dans des recommandations et qu'il est difficile de dire que cette recommandation ne s'applique pas à de nombreuses situations cliniques. Que se passe-t-il s'il arrive un événement clinique grave (pancréatite ou décès) dans le cas où le médecin applique les recommandations ? Et dans le cas où il n'applique pas les recommandations ?

Jusqu'où l'expertise potentielle d'un médecin peut-elle être reconnue par des juges, face à un groupe d'experts, ou supposés tels, ayant élaboré des recommandations de pratique ?

En synthèse

Les recommandations constituent certes une forme de progrès, une avancée pour unifier les pratiques. Mais il est raisonnable d'admettre que, dès lors qu'elles peuvent dans certains cas contribuer à promouvoir des attitudes dangereuses, elles ne peuvent servir sans commentaire au support de l'enseignement, au support de la pratique clinique et qu'elles ne peuvent avoir force de loi, sauf à prévoir des procédures permettant de les remettre en cause.

Les cours de Réalités Cardiologiques

Retrouvez sur le site les 10 cours d'échographie publiés à ce jour :

- Prothèses valvulaires
- Insuffisance mitrale d'origine ischémique
- Evaluation du cœur droit
- Insuffisance mitrale
- Insuffisance tricuspide
- Insuffisance aortique
- Rétrécissement mitral
- Evaluation de la morphologie et de la fonction du ventricule gauche
- Rétrécissement aortique calcifié
- Evaluation des pressions de remplissage VG

Retrouvez ces cours sur www.realites-cardiologiques.com
Rubrique Formation/Les cours de Réalités Cardiologiques

Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.

Une association unique
pour un nouvel horizon

SEVIKAR®
Olmésartan médoxomil - amlodipine
Comprimé pelliculé

20 mg / 5 mg

40 mg / 5 mg

40 mg / 10 mg

SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 40 mg/5 mg et 40 mg/10 mg, comprimés pelliculés. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE. Olmésartan médoxomil 20 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine), olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 5 mg (6,944 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) ou olmésartan médoxomil 40 mg et amlodipine 10 mg (13,888 mg sous forme de bésilate d'amlodipine) par comprimé pelliculé. **DONNEES CLINIQUES***. **Indications thérapeutiques.** Traitement de l'hypertension artérielle essentielle. **SEVIKAR® est indiqué chez les patients adultes dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par l'olmésartan médoxomil ou l'amlodipine en monothérapie.** **Posologie et mode d'administration*.** Le comprimé doit être avalé avec une quantité suffisante de liquide (par exemple un verre d'eau). Le comprimé ne doit pas être mâché et doit être pris au même moment chaque jour. **Adultes.** Un comprimé par jour. **SEVIKAR® 20 mg/5 mg, comprimé pelliculé :** patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par 20 mg d'olmésartan médoxomil ou 5 mg d'amlodipine seuls. **SEVIKAR® 40 mg/5 mg, comprimé pelliculé :** patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 20 mg/5 mg. **SEVIKAR® 40 mg/10 mg, comprimé pelliculé :** patients dont la pression artérielle n'est pas suffisamment contrôlée par SEVIKAR® 40 mg/5 mg. Adaptation progressive de la dose de chacun des composants recommandée avant de passer à l'association à dose fixe. **Sujets âgés (65 ans et plus).** **Insuffisance rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Population pédiatrique.** **Contre-indications.** Hypersensibilité aux substances actives, aux dihydropyridines ou à l'un des excipients. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse. Insuffisance hépatique sévère et obstruction des voies biliaires. En raison de la présence d'amlodipine, SEVIKAR® est également contre-indiqué chez les patients présentant : une hypotension sévère, un choc (y compris un choc cardiogénique), une obstruction de la voie d'éjection du ventricule gauche (par exemple une sténose aortique de haut grade), une insuffisance cardiaque hémodynamiquement instable après un infarctus du myocarde en phase aiguë. **Mises en garde spéciales et précautions d'emploi*.** **Patients présentant une hypovolémie ou une déplétion sodée.** **Autres affections liées à la stimulation du système rénine-angiotensine-aldostérone.** **Hypertension rénovasculaire.** **Insuffisance rénale et transplantation rénale.** **Insuffisance hépatique.** **Hyperkaliémie.** **Lithium.** **Sténose des valves aortique ou mitrale, cardiomyopathie hypertrophique obstructive.** **Hyperaldostéronisme primaire.** **Insuffisance cardiaque.** **Différences ethniques.** **Sujets âgés.** **Grossesse.** **Autres précautions.** **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions*.** **Associations déconseillées.** Médicaments modifiant la kaliémie. Lithium. **Fertilité, grossesse et allaitement*.** **Grossesse.** 1^{er} trimestre : utilisation déconseillée. 2^{ème} et 3^{ème} trimestres : utilisation contre-indiquée.

L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est déconseillée au 1^{er} trimestre de la grossesse. L'utilisation des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II est contre-indiquée aux 2^{ème} et 3^{ème} trimestres de la grossesse.

Allaitement. Utilisation déconseillée. **Fertilité.* Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines*.** Effets indésirables*. Fréquents : sensations vertigineuses, fatigue, céphalées, œdème périphérique, œdème prenant le godet. **Déclaration des effets indésirables suspectés.** La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et le réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance. Site Internet : www.ansm.sante.fr **Surdosage*.** **PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES*.** **Propriétés pharmacodynamiques*.** **Antagonistes de l'angiotensine II et inhibiteurs calciques, code ATC : C09DB02.** **Propriétés pharmacocinétiques*.** **Données de sécurité préclinique*.** **DONNEES PHARMACEUTIQUES*.** **Durée de conservation.** 5 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur.** **NUMEROS D'AMM.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 3400938858266 : 30 comprimés. 3400938858495 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, 3400938857894 : 30 comprimés. 3400938858037 : 90 comprimés. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, 3400938857436 : 30 comprimés. 34009388 57726 : 90 comprimés. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION.** 3 octobre 2008. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE.** 12 juillet 2013. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE.** Médicament soumis à prescription médicale. Liste I. **PRIX.** SEVIKAR® 20 mg/5 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/5 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. SEVIKAR® 40 mg/10 mg, 23,74 € (30 cp). CTJ : 0,79 € - 66,87 € (90 cp). CTJ : 0,74 €. Remb Séc Soc à 65%. Agréé Coll. **TITULAIRE DE L'AMM/EXPLOITANT.** DAIICHI SANKYO FRANCE SAS - 1, rue Eugène et Armand Peugeot - 92500 Rueil-Malmaison - Standard Tél. : 01 55 62 14 60 - Information Médicale et Pharmacovigilance Tél. : 0 800 00 87 85 (N° vert). SEV/MLA/072013-EU. *Une information complète est disponible sur le site Internet de l'Ansm (<http://www.ansm.sante.fr>) ou peut être demandée auprès de notre laboratoire.



Daiichi-Sankyo

Les implications et lacunes d'un texte de recommandations : l'exemple de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Produire un texte de recommandations est un travail important, tant pour les membres du groupe en charge de l'élaborer que par les retombées éthiques, pratiques et juridiques qu'aura ce texte. La bonne volonté, l'expertise, l'indépendance des membres des groupes de travail et surtout les critères d'élaboration d'une recommandation sensée permettre la promotion d'une pratique reposant sur le meilleur niveau de preuve fourni par la science ont ainsi conduit le Conseil d'État à juger que des recommandations avaient force de loi.

Malgré cela, il arrive qu'une succession d'éléments conduise à promouvoir une pratique non validée, et donc peut être dangereuse. Plus encore, il arrive que cette pratique, qui pourrait être dangereuse, soit paradoxalement encouragée par des agences officielles (CNAMTS, HAS) alors que, paradoxe encore plus surprenant, une de ces agences officielles (HAS) n'a pas autorisé la prise en charge par la collectivité nationale des frais inhérents à cette pratique...

Un enchaînement de mécanismes est à l'origine d'un imbroglio sanitaire et juridique dont la victime physique et psychologique peut être le patient, et

la victime psychologique le médecin confronté à des données contradictoires.

La recommandation ayant pour objectif la prescription de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez le patient diabétique illustre les incohérences d'un système où des recommandations peuvent... ne pas être très recommandables.

L'aspirine en prévention primaire chez le diabétique : une recommandation non fondée

En 2006, comme en 1999 et comme en ce début d'année 2014, il n'y a et il n'y avait aucune preuve que l'aspirine a une balance bénéfique/risque favorable en prévention cardiovasculaire primaire, notamment chez les diabétiques de type 1 ou 2. Plus encore, et sans en avoir évalué les risques éventuels, la méta-analyse de l'*Antithrombotic Trialists' Collaboration* (ATC) parue en 2002, montrait une absence de bénéfice clinique cardiovasculaire de l'aspirine chez les diabétiques.

Or, en 2006, la HAS et l'AFSSAPS proposaient une actualisation des recommandations professionnelles de 1999 pour le traitement médicamenteux du diabète de type 2, intitulée "*Recommandation de bonne pratique*" dans lesquelles il est écrit : "*L'administration de faibles doses*

d'aspirine (75 mg à 300 mg) est recommandée chez le diabétique à haut risque cardiovasculaire en prévention primaire (grade B), en association au traitement hypolipémiant".

Quelles sont les justifications d'une attitude recommandée (la prescription d'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques) qui ne repose pas sur des faits et pourrait donc être inutile, voire dangereuse, quand bien même "elle est recommandée"?

Pour tenter de répondre à cette question, nous avons utilisé deux sources : l'argumentaire paru en même temps que les recommandations et l'interrogatoire de certains membres du groupe de travail ayant élaboré cette recommandation. Toutes deux réservent quelques surprises.

Une justification reposant sur une analyse non exhaustive de la littérature

Le texte de recommandation de la HAS/AFSSAPS de 2006 a été proposé en même temps qu'un texte d'argumentaire de 158 pages, destiné à expliquer les choix produits. Dans cet argumentaire, 19 lignes sont consacrées aux antiagrégants plaquettaires au chapitre "*pathologie coronaire*", dont 5 au clopidogrel. Concernant ce qui pourrait justifier la prescription d'aspirine en préven-

tion primaire, il est écrit : “Une méta-analyse des essais thérapeutiques des antiagrégants plaquettaires a montré leur capacité à réduire le risque de survenue d’infarctus du myocarde ou sa récurrence dans la population générale [10]. L’on ne dispose pas d’analyse par sous-groupe de ces grands essais concernant le diabète de type 2. Les résultats des études EDTRS et DAMAD plaident aussi pour leur capacité de réduction de la mortalité cardiovasculaire chez le diabétique de type 2 (en prévention primaire et secondaire).”

Dans ces lignes, une référence est appelée, elle correspond à une des trois méta-analyses de l’*Antithrombotic Trialists’ Collaboration* [10]. Pour mémoire, en 2006, ce groupe avait déjà publié trois méta-analyses : en 1988, 1994 et 2002, chacune étant une actualisation de la précédente, enrichie des études parues dans l’entretemps. Cependant, la référence appelée dans les recommandations de 2006 ne correspond pas à la méta-analyse la plus récente, celle de 2002, mais à celle de 1994... Il y a là déjà un premier paradoxe dans l’élaboration d’une recommandation de pratique ayant force de loi.

Le deuxième paradoxe est d’écrire : “L’on ne dispose pas d’analyse par sous-groupes de ces grands essais concernant le diabète de type 2” alors que la méta-analyse de 1994, tout comme celle de 2002, comportait bien une analyse en sous-groupes concernant les diabétiques : en 1994, elle comprend les données de 7 essais et de 1 365 patients diabétiques et, en 2002, celles de 9 essais et de 5 126 patients diabétiques. Dans les deux cas, ces analyses en sous-groupes ne montraient aucun bénéfice cardiovasculaire des antiagrégants plaquettaires chez les diabétiques. Donc en 2006, et malgré les affirmations d’un argumentaire d’un texte de recommandations, on dispose bien d’analyses en sous-groupes des essais disponibles et d’un niveau de preuve élevé, puisqu’il s’agit de données de deux méta-analyses.

Ainsi, en 2006 et malgré ce que propose un texte de recommandation de bonne pratique, il était parfaitement démontré – et avec le plus haut niveau de preuves disponibles – que l’aspirine n’apporte pas de bénéfice cardiovasculaire chez les diabétiques. Non seulement la source prise en référence dans l’argumentaire des recommandations n’était pas récente, mais de plus elle n’a pas été analysée correctement puisqu’elle contient l’information souhaitée alors que le texte d’argumentaire affirme que cette information n’est pas disponible.

Alors que deux méta-analyses sont déjà disponibles lorsque paraissent en 2006 des recommandations indiquant que l’on ne dispose pas d’analyse en sous-groupes permettant d’évaluer l’effet de l’aspirine chez les diabétiques, l’argumentaire de ces recommandations fait référence à deux études isolées, les deux études (EDTRS et DAMAD) qui “plaident” en faveur d’un bénéfice. Or, ces études sont à la fois anciennes et négatives sur leur critère primaire ; plus encore, en 2005, est parue une étude évaluant l’aspirine contre placebo, en prévention primaire, chez 39 876 femmes suivies pendant 10 ans : l’étude WHS (*Women Health Study*). Il existait donc en 2006 des sources valides plus récentes que les deux études EDTRS et DAMAD citées, et assurément de plus de puissance, pour évaluer l’effet de l’aspirine.

La date de parution de l’étude WHS et surtout son importance font qu’elle aurait dû être intégrée dans les sources bibliographiques des recommandations de 2006. Cette étude comportait en effet un sous-groupe de 1 027 diabétiques en prévention primaire et, dans ce sous-groupe, il n’a été mis en évidence aucun bénéfice de l’aspirine concernant le critère primaire, c’est-à-dire les événements cardiovasculaires majeurs.

Plus encore, alors que la recommandation de 2006 proposait l’aspirine chez les patients à plus haut risque cardio-

vasculaire, l’analyse en sous-groupes de l’étude WHS effectuée selon le niveau de risque cardiovasculaire ne montrait pas de bénéfice chez les patients à plus haut risque, voire un bénéfice (si tant est qu’il y en eut un) diminuant au fur et à mesure que le risque augmente selon l’évaluation par la grille de Framingham. En effet, en considérant le critère primaire chez les patientes dont le risque cardiovasculaire était le plus bas (inférieur à 5 %), le risque relatif d’événements cardiovasculaires était de 0,86 (IC 95 % : 0,69-1,07 ; p = 0,17) ; chez celles de risque intermédiaire (c’est-à-dire compris entre 5 et 9,9 %), le risque relatif était de 0,96 (IC 95 % : 0,72-1,22 ; p = 0,76) ; et chez celles de plus haut risque (supérieur ou égal à 10 %), le risque relatif était de 1,06 (IC 95 % : 0,74-1,52 ; p = 0,74).

En 2006, il existait donc des données concordantes démontrant que l’aspirine n’apporte pas de bénéfice en prévention primaire chez les diabétiques, et que l’effet neutre de l’aspirine est indépendant du niveau de risque cardiovasculaire des patients.

Une justification reposant sur une analyse non adaptée de la littérature

Quelles sont les deux études citées comme “plaidant” en faveur du bénéfice cardiovasculaire de l’aspirine dans l’argumentaire des recommandations, les études EDTRS et DAMAD ? Ce sont deux essais ayant évalué pour l’une (EDTRS, paru en 1991) l’effet de l’aspirine et de la photocoagulation par laser dans l’évolution de la rétinopathie diabétique chez 3 711 patients et, pour l’autre (DAMAD paru en 1989), l’effet de l’aspirine seule et à 330 mg trois fois par jour ou en association au dipyridamole contre placebo, chez 475 patients, et toujours sur l’évolution de la rétinopathie diabétique.

Ces deux études ont été négatives sur leur critère primaire. De ce fait, les

résultats sur les autres critères, notamment les événements cardiovasculaires, doivent être considérés comme soumis à un important effet du hasard et donc uniquement comme indicatifs, surtout quand aucun d'entre eux n'atteint une éventuelle significativité et que leur analyse montre une hétérogénéité des renseignements apportés. Ainsi, dans DAMAD, s'il est constaté une diminution (non significative) de 51 % des décès cardiovasculaires, il est aussi rapporté une augmentation (non significative) de 48 % des événements cardiovasculaires. Peut-on dire que de tels résultats "plaident" pour le bénéfice cardiovasculaire de l'aspirine ?

Plus encore, en admettant que ces résultats puissent être reconnus comme indicatifs, peut-on proposer dans une recommandation une dose d'aspirine de 75 à 300 mg par jour alors qu'une des études prises comme support évalue une dose de 330 mg trois fois par jour ?

La seule recommandation possible à l'issue d'une analyse non partielle de la littérature, en 2006, concernant l'aspirine chez le patient diabétique en prévention cardiovasculaire primaire aurait dû être : *"Il n'est pas démontré que l'aspirine apporte un bénéfice clinique en prévention primaire chez les patients diabétiques de type 2. Son rapport bénéfice/risque précis chez ce type de patient n'est pas connu. De ce fait, l'aspirine ne doit pas être recommandée en prévention cardiovasculaire primaire chez les patients diabétiques de type 2, y compris chez ceux à plus haut risque."*

Une justification reposant sur une analyse partielle de la littérature ?

En 2006, j'avais donc été surpris que l'aspirine soit recommandée en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques. J'avais alors demandé à deux des principaux membres du groupe

de travail de ces recommandations, et cela séparément en les rencontrant pour d'autres raisons, pourquoi l'aspirine avait été incluse dans ces recommandations.

Le premier rencontré me fit cette réponse : *"Parce que le bénéfice a été clairement démontré dans l'étude HOT"*.

Cette réponse appelle quelques commentaires :

- dans l'étude HOT, l'analyse faite chez les diabétiques est une analyse *a posteriori* d'un sous-groupe non prédéfini ;

- ce résultat, pour favorable qu'il soit, est isolé et n'est pas concordant avec ceux d'analyses en sous-groupes d'autres études, comme par exemple et comme nous l'avons vu avec celui de l'étude WHS et comme celui du sous-groupe prédéfini des 1031 patients de l'étude PPP parue en 2003. Plus encore, il est pris isolément et n'est pas concordant avec celui des méta-analyses qui prennent en compte l'ensemble des données disponibles ;

- enfin, pour probante qu'elle puisse être, cette analyse n'a pas été citée dans l'argumentaire des recommandations de 2006.

Le second me déclara : *"Parce que nous avons déjà proposé l'aspirine dans les recommandations de 1999, et que nous ne pouvions pas nous déjuger"*.

Ces réponses, notamment la deuxième, ont de quoi étonner. Elles rendent compte que, dans l'élaboration de textes de recommandations, il y a probablement des forces à l'œuvre dont l'objectif n'est pas d'effectuer une analyse exhaustive et neutre de la littérature afin de produire des guides de conduite thérapeutique en rapport avec les données validées de la science.

Des conséquences paradoxales

L'élaboration d'un texte de recommandation étant idéalement envisagée comme impartiale et exhaustive, les recommandations de bonne pratique sont jugées comme la référence de la bonne pratique

clinique. Et cela a des conséquences puisqu'elles seront considérées par les agences de régulation comme la norme de qualité. C'est ainsi que la prescription d'aspirine, en prévention primaire chez les diabétiques (hommes d'au moins 50 ans, femmes d'au moins 60 ans, traités par antihypertenseurs, statines et anti-diabétiques), fait partie des indicateurs de pratique et des objectifs (cible : 65 % au moins) que doivent atteindre les médecins ayant signé un CAPI (Contrat d'amélioration des pratiques individuelles) avec la CNAMTS (Caisse nationale d'assurance maladie des travailleurs salariés).

C'est ainsi que la recommandation d'utilisation de l'aspirine chez les diabétiques en prévention primaire fait aussi partie des indicateurs et objectifs associés de valorisation de la rémunération sur objectifs de santé publique depuis 2012. Il est en effet écrit dans les documents relatifs au paiement à la performance de la CNAMTS dans le cadre du suivi des pathologies chroniques au chapitre diabète : *"part de prescription d'aspirine chez les hommes de plus de 50 ans et les femmes de plus de 60 ans traités par anti-hypertenseurs et statines qui ont bénéficié d'un traitement par aspirine faible dosage ou anticoagulant"*. On remarquera au passage les erreurs de français dans un texte officiel : en parlant d'un traitement, le terme dosage est impropre et les termes adaptés sont "dose" ou "posologie", de même que l'est le terme "bénéficié", car il apporte un jugement de valeur, supposant que le traitement est intrinsèquement bénéfique, alors qu'un texte médical et/ou administratif se doit de rester factuel et donc d'écrire plutôt "qui ont reçu un traitement par..."

Quand des recommandations engendrent une situation ubuesque...

Ainsi, au terme de cette analyse, il est possible de constater qu'une recommandation non fondée, qui de plus avait été

proposée avec un niveau de preuve intermédiaire (grade B) et qui, plus encore, est incluse dans un texte invalidé depuis par la HAS elle-même, sert de support à une pratique permettant aux médecins d'avoir un complément de rémunération par la CNAMTS dans le cadre d'un contrat de bonne pratique dénommé pour l'un le CAPI (Contrats d'amélioration des pratiques individuelles), pour l'autre rémunération à la performance.

Mais il y a pire encore : cette bonne pratique, recommandée et rémunérée par la CNAMTS qui doit tenir compte des AMM et du droit à remboursement des traitements, repose sur une prescription hors AMM. En effet, l'aspirine n'a pas d'indication validée offrant droit à une prise en charge par la collectivité nationale – en d'autres termes permettant un remboursement – en prévention primaire, y compris chez le diabétique. **Ainsi, la CNAMTS encourage à une prescription hors AMM. Ubuesque n'est-ce pas ?**

Allons encore plus loin car cette situation soulève une question : imaginons qu'en 2014, une prescription d'aspirine soit faite chez un diabétique en prévention primaire selon les recommandations des experts et selon les incitations contre rémunération de la CNAMTS, et imaginons que ce patient décède peu après d'un accident vasculaire cérébral hémorragique, imaginons enfin que la famille du patient porte plainte contre le médecin pour avoir prescrit un traitement pouvant être à l'origine de ce décès... Qui doit être sur le banc des accusés : le médecin ? La CNAMTS ? Les experts des recommandations de 2006 ? La HAS ? Il n'est pas exclu que tous puissent être jugés coupables.

Le médecin, car il est responsable *in fine* de sa prescription et que celle-ci ne

devrait pas être sous influence. Si, par "*prescription sous influence*", il est souvent sous-entendu "*influence de l'industrie pharmaceutique*", une autre analyse tout aussi conforme au code de déontologie doit être faite, cette prescription ne doit pas être non plus sous "*influence de l'administration publique*". Or, si les recommandations ont force de loi, elles constituent, même si elles sont erronées, une influence de l'administration publique. En sus, ce médecin a prescrit un traitement hors AMM, ce qui est toujours difficile à justifier. S'il indique que c'est parce qu'il en a été incité, et cela contre rémunération, par la CNAMTS (ce qui constitue une influence sur la prescription contraire à la déontologie), et aussi par des recommandations d'experts, il démontre par là même qu'il n'a pas suivi la littérature de référence ayant clairement montré par plusieurs méta-analyses publiées depuis 2006 que le rapport bénéfice/risque de l'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques de type 2 est tout à fait incertain. Ce rapport bénéfice/risque incertain justifie d'ailleurs que des essais thérapeutiques d'envergure et contre placebo soient en cours afin d'évaluer l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques.

La CNAMTS pourrait aussi être jugée coupable car elle incite, contre rémunération, à une prescription hors AMM, et fait reposer un indicateur de performance sur une recommandation invalidée, qui plus est sur une recommandation de niveau de preuve intermédiaire, et donc *a priori* non prioritaire parmi des indicateurs.

Faut-il aussi douter du Conseil d'État qui a rendu, le 7 avril 2011, un avis favorable au maintien des CAPI. Contrats, fortement contestés par l'Ordre des

médecins et les organisations syndicales de médecins, qui visent à inciter les praticiens qui le signent à respecter "*des engagements individualisés qui peuvent porter sur la prescription, la participation à des actions de dépistage et de prévention, des actions destinées à favoriser la continuité et la coordination des soins, la participation à la permanence des soins, le contrôle médical, ainsi que toute action d'amélioration des pratiques, de la formation et de l'information des professionnels*".

Enfin, les experts des recommandations pourraient aussi être jugés "*coupables*", car leur recommandation de 2006 (ce qui serait facile à démontrer) n'était pas conforme aux données validées de la science, et elle n'aurait pas dû figurer dans un texte de recommandation de bonne pratique.

Synthèse

L'exemple simple de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez les diabétiques illustre l'ensemble des problèmes posés par l'élaboration d'un texte de recommandation et leurs conséquences.

Il permet de comprendre en quoi, avant d'arriver à une situation ubuesque, il est légitime que des recommandations reposent sur le meilleur niveau de preuve. Cela est-il possible ? Cela doit-il justifier un apparent retour en arrière comme l'indique le fait que dans les recommandations nord-américaines récentes, les cibles de pression artérielle ont pu passer de 130 à 150 mmHg, que les cibles de LDL ont disparu, que seules les statines doivent être utilisées?... À chaque médecin d'en juger en fonction de ce sur quoi il fonde sa pratique.

Les forces à l'œuvre dans l'élaboration d'un texte de recommandations

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

“Everything should be as simple as it can be, but not simpler”.

~ Albert Einstein

“Ce qui est simple est faux, ce qui est compliqué est inutilisable”.

~ Paul Valéry

Les recommandations comme fabrique de norme

Les recommandations peuvent être assimilées à une procédure d'élaboration du savoir : cette procédure a pour objet d'analyser la bibliographie scientifique, de la synthétiser puis de la rendre opérationnelle. Elle conduit à produire un savoir collectif qui, trop souvent, devient un savoir normatif, énonçant ce qu'il convient de considérer comme acquis par la communauté et qui finit par être sacralisé comme s'il s'agissait d'une vérité révélée. Cette acceptation d'une norme ne doit cependant pas empêcher de tenter de comprendre par quels mécanismes elle peut être produite.

Dans une vision idéalisée, cette production de norme serait logique puisqu'une recommandation repose sur une synthèse des données acquises de la science, elle contribue ainsi à l'élaboration de la science. Utilisant une méthode prétendue scientifique, elle ne devrait pas être contestable. Et on comprend que cette vision idéaliste puisse conduire à faire qu'une recommandation ait force de loi.

Mais si cette vision idéalisée envisage que l'élaboration de recommandation utilise une méthode stéréotypée et technique qui en garantit la valeur,

elle néglige deux éléments fondamentaux :

– l'élaboration d'un texte de recommandations ne repose pas sur une méthode scientifique dont l'objectif est de vérifier une hypothèse, ou de confronter une théorie, à la réalité des faits. En cela, les recommandations, contrairement à ce qui est parfois indiqué et enseigné, n'ont aucune place dans la pyramide des niveaux de preuves qui va des études de cas jusqu'aux méta-analyses ;

– si la méthode d'élaboration d'un texte de recommandation repose sur l'analyse de la valeur de données scientifiques, sur leur hiérarchisation et sur la possibilité d'en dégager un mode opérationnel permettant de les utiliser, cette méthode est utilisée par un groupe social qui n'a pas et ne peut pas avoir la neutralité et l'indépendance d'une méthode scientifique (si tant est qu'une méthode peut être neutre). Ce groupe social particulier, le groupe de travail en charge de l'élaboration d'une recommandation est, en effet, comme tout groupe humain soumis à des contingences psychologiques et sociales.

Une recommandation est un fait social et il est justifié de réfléchir sur les forces en œuvre dans son élaboration. Et pourquoi, ces forces peuvent aboutir à produire des propositions erronées.

Une question

Produire un texte de recommandations est un important travail, nul ne peut le contester. Les membres d'un groupe de recommandations ont, pour la plupart, l'impression, voire la certitude, d'œuvrer en toute honnêteté et franchise pour un bien commun, celui sous-jacent à ce qui conduit à proposer ce type de texte.

L'exemple de la recommandation proposant de prescrire de l'aspirine en prévention cardiovasculaire primaire chez le diabétique, proposé par l'AFSSAPS/HAS en 2006, mais aussi par de nombreuses autres recommandations européennes et nord-américaines alors qu'il n'y a pas de preuve du bénéfice clinique de cette attitude, montre que le processus d'élaboration de recommandations peut paradoxalement conduire à prôner des attitudes encore imparfaitement évaluées. Le rapport bénéfice/risque d'un traitement insuffisamment évalué n'est donc pas connu, ce qui veut aussi dire qu'il pourrait être inutile, voire potentiellement dangereux.

Comment et pourquoi un important travail mobilisant de nombreux experts, ou reconnus comme tels, peut aboutir à une recommandation qui va à l'encontre de l'esprit même des recommandations de bonne pratique qui consiste à proposer

des lignes de conduites en rapport avec les données acquises de la science ?

Conflit d'intérêts ?

Pour certains – et la littérature récente est riche de ce mode de raisonnement – cela provient du fait que les médecins sont sous l'influence de l'industrie pharmaceutique. Cette grille de lecture a un avantage, sa simplicité. Elle a un défaut majeur : elle ne prend pas en compte la complexité des rapports humains, ou plutôt elle pense la prendre en compte mais à travers une seule grille d'analyse, une seule théorie, celle du complot. Or, un des principaux acquis de la psychologie et de la sociologie au XX^e siècle est d'avoir montré, notamment par des travaux comme ceux de Georg Simmel et d'Edgar Morin, en quoi le fonctionnement d'une société est complexe et justifie d'être analysé avec de multiples grilles de lecture.

Si l'on prend une grille de lecture faisant que les allégations erronées de médecins ont une explication simple, l'influence de l'industrie pharmaceutique, en quoi faire une recommandation proposant la prescription d'aspirine en prévention primaire chez des diabétiques est de nature à servir cette industrie ? La réflexion devient complexe car le rapport n'est pas immédiatement évident sauf à mettre en avant le concept de confluence d'intérêts académiques, financiers et de pouvoir, ce qu'un livre récent (Big Pharma) a fait.

Mais, il y a une façon plus simple pour juger de la valeur de la grille d'analyse faisant que les erreurs contenues dans les recommandations résultent de l'influence exclusive de l'industrie pharmaceutique. En effet, la théorie du complot suggère que, dès lors qu'il n'y a pas de lien avec l'industrie pharmaceutique, un médecin va énoncer des vérités et que ce sont les seules vérités valables. Il en résulte une question : est-ce que le fait de se prétendre hors de l'influence

potentielle de l'industrie pharmaceutique garantit la valeur d'une proposition thérapeutique ? La réponse est non, et deux exemples peuvent l'illustrer.

Fin 2012, un des tenants de la théorie du complot pharmaco-industriel a publié un ouvrage censé dénoncer les médicaments dangereux et inutiles et en parallèle permettre de choisir les médicaments bénéfiques. Dans cet ouvrage, au chapitre des médicaments recommandés pour les "dyslipidémies", l'auteur, qui est professeur de médecine, propose comme traitement de référence le fénofibrate. Or, ce médicament n'a pas montré de bénéfice sur le critère primaire évalué dans un grand essai thérapeutique alors que, dans ce même essai, ce médicament augmentait le risque de pancréatite et de maladie veineuse thrombo-embolique. N'être soi-disant pas sous "influence" n'empêche donc pas de faire des propositions erronées et n'empêche pas la controverse : en effet, un mois après la publication de cet ouvrage, la revue médicale *Prescrire*, dans son palmarès de l'année, plaçait le fénofibrate au rang des molécules inutiles et devant être retirées de la prescription.

En février 2010, la revue médicale *Prescrire*, mise en avant pour son indépendance par rapport à l'industrie pharmaceutique, écrit dans ses propositions pour la prise en charge du diabète de type 2 : "*la metformine et le glibenclamide sont les seuls médicaments du diabète par voie orale à avoir un effet démontré pour diminuer le risque de maladies liées au diabète*". Sur quelles données valides repose cette recommandation ? Le niveau de preuve du bénéfice de la metformine dans la prise en charge du diabète de type 2 est-il si élevé qu'il permette une telle affirmation ? Plus encore, quel est le niveau de preuve du bénéfice clinique du glibenclamide ? À savoir, ces deux molécules n'ont toujours pas été évaluées dans des essais thérapeutiques de qualité suffisante pour permettre d'en connaître les effets.

Sous quelle influence étaient donc les rédacteurs de ces propositions thérapeutiques ?

Ainsi, même si l'indépendance revendiquée de certains experts peut conduire à formuler des propositions thérapeutiques non en accord avec les données validées de la science, c'est que la théorie du complot de l'industrie pharmaceutique ne peut tenir comme seule explication de ces discordances.

Quelles autres forces ?

De fait, dans l'élaboration d'un texte de recommandations, entrent en jeu de nombreuses forces qui concourent à faire que la recommandation produite peut être plus ou moins éloignée de son objectif initial, c'est-à-dire proposer une conduite de prise en charge diagnostique et/ou thérapeutique validée par des faits et non par des opinions et/ou des interprétations. Et ces forces peuvent être indépendantes d'une influence de l'industrie pharmaceutique.

En effet, contrairement à une théorie simple sinon simpliste, il y a des mécanismes en jeu dans la formulation de propositions thérapeutiques qui ne sont pas sous influence financière. Ces mécanismes relèvent de la psychologie et des rapports sociaux, mécanismes particulièrement étudiés par la psychologie sociale. La psychologie sociale est le domaine scientifique qui étudie la façon par laquelle le comportement, les sentiments ou les pensées d'un individu sont influencés ou déterminés par le comportement ou les caractéristiques des autres.

Cet article se propose de résumer quelques-uns de ces mécanismes, il est axé autour de trois situations rendant compte qu'un jugement ne peut (jamais) être neutre et est (toujours) sous influence, qu'un individu l'accepte ou non, qu'il le conçoive ou non :

– la première influence est intrinsèque à l'individu : c'est ce que nous apprend la psychologie en démontrant que le raisonnement n'est paradoxalement pas rationnel et est soumis à de nombreux biais (voir pour cela, et entre autres, les ouvrages de David Kahneman et Amos Tversky);

– la deuxième influence est liée au mode intrinsèque de fonctionnement d'un groupe : c'est ce que nous apprend la psychologie sociale en démontrant qu'un jugement *a priori*, même exact, peut être modifié par le fait d'appartenir à un groupe (voir entre autres les ouvrages de Jean-Léon Beauvois);

– la troisième influence est liée aux relations entre les groupes : c'est ce que nous apprend la sociologie, en montrant qu'un groupe (mais aussi un individu) pense et agit en fonction des rapports qu'il établit ou pense établir avec les autres groupes (et les autres individus) (voir entre autres les travaux du LAPSCO, Laboratoire de Psychologie Sociale et Cognitive – CNRS UMR 6024 et de Donald Taylor).

L'individu isolé

En psychologie, il y a de nombreuses écoles et de nombreuses théories qui, parfois, se font concurrence. Une des théories utiles pour appréhender le mode de raisonnement de l'homme a été élaborée par Daniel Kahneman et Amos Tversky deux chercheurs qui ont par ailleurs reçu le prix Nobel d'économie pour être à l'origine de ce qui est dénommée la finance comportementale.

Pour Kahneman et Tversky notre cerveau est régi par deux personnages conceptuels qu'ils ont dénommé "Système 1" et "Système 2". Le grand postulat de ces auteurs est que le raisonnement de nature scientifique, utilisant les données utiles et valides est complexe, long et coûteux en énergie et de ce fait est rarement utilisé. Ils ont qualifié ce mode de raisonnement de "Système 2". Par une certaine paresse, l'esprit humain utilise en fait presque toujours des modes de raisonnement plus

simples, plus rapides et satisfaisant à une pseudo-rationalité. Ils ont dénommé ce mode de travail : "Système 1".

Le Système 1 régit l'intuition : il est automatique, procède par associations, cherche les relations de cause à effet et ne s'appuie que sur le particulier. Il est rétif aux statistiques. Ce qu'il veut, ce sont des histoires, il cherche la cohérence. Mais pour Kahneman et Tversky la cohérence ne dépend pas de la quantité de connaissances et de preuves qu'on a sur un sujet : il est ainsi possible de tirer des conclusions fortes à partir de très peu. C'est ce qu'ils appellent "Covera" : c'est "Ce qu'On Voit Et Rien d'Autre" qui gouverne la plupart des impressions. Ils prennent entre autre comme exemple un biais cognitif dénommé "effet de halo" qui pousse à parer de toutes les qualités (intelligence, fiabilité, compétence) une personne trouvée simplement sympathique lors d'une soirée. Le sentiment d'aisance avec lequel le Système 1 trouve une réponse renforce la confiance dans son jugement...

Et en face, il y a le Système 2 qui est... paresseux. Le Système 2 a la capacité de raisonner, de résister aux suggestions du Système 1, de ralentir les choses, de faire preuve d'analyse logique et de livrer nos illusions de validité à une autocritique. Mais il n'intervient que contraint et forcé et sa mobilisation fatigue. Lorsque notre Système 2 entre en action, nos pupilles se dilatent, notre rythme cardiaque s'accélère, notre cerveau dépense plus de glucose. Cela demande effort et concentration pour pouvoir soutenir deux scénarios contradictoires. C'est pourquoi, la plupart du temps, le Système 2 se contente de valider les scénarios d'explication qui viennent du Système 1 : il est plus facile de glisser vers la certitude que de rester campé sur le doute.

Cette dichotomie des systèmes d'analyse individuelle du monde explique un biais cognitif majeur qui régit le fonctionnement de la pensée : le biais de confirmation d'hypothèse. Ce biais

désigne la tendance naturelle qu'ont les individus à privilégier les informations qui confirment leurs idées préconçues ou leurs hypothèses (sans considération pour la véracité, voire la probabilité que ces informations soient fondées) et/ou d'accorder moins de poids aux hypothèses jouant en défaveur de leurs conceptions. En conséquence, nous rassemblons des éléments ou se rappellent les informations mémorisées, de manière sélective, et les interprétons d'une manière biaisée.

Pour revenir à notre exemple fil rouge, celui de la prescription d'aspirine en prévention primaire chez les diabétiques, il est tout à fait envisageable d'élaborer la succession d'éléments suivants :

- élément 1 : des données ont montré que a) le pronostic cardiovasculaire des diabétiques en prévention primaire est équivalent à celui des coronariens ; b) l'aspirine est cliniquement bénéfique en prévention cardiovasculaire secondaire ;
- élément 2 : une des priorités de la prise en charge des diabétiques est de diminuer leur risque cardiovasculaire ;
- élément 3 : l'aspirine doit donc apporter un bénéfice chez les diabétiques, notamment ceux à plus haut risque ;
- élément 4 : d'ailleurs il existe des données qui plaident pour une telle conclusion.

Ainsi, un fil logique mélange des données établies (le risque CV des diabétiques, le bénéfice de l'aspirine en prévention secondaire) et une posture sociale valorisante relevant d'une culture (améliorer le pronostic des diabétiques) pour conduire à une inférence : l'aspirine doit être bénéfique en prévention primaire chez les diabétiques. Pour assurer la cohérence psychologique d'un tel raisonnement, d'une telle inférence, les arguments 1 et 2, qui ne constituent nullement une preuve seront rappelés, et seules seront mises en avant les données (élément 4) qui sont en faveur de cette conclusion (élément 3), celles qui

pourraient apporter un doute ne sont même pas prises en compte, comme en témoigne l'argumentaire des recommandations françaises de 2006 sur le sujet.

On peut aussi envisager que la recommandation proposant du fénofibrate pour prévenir les pancréatites aiguës relève du même mécanisme : lorsque les triglycérides sont élevés, le risque de pancréatite aiguë est augmenté, les fibrates diminuent la triglycéridémie, les statines ne modifient que très peu la triglycéridémie, il faut donc proposer un fibrate. Si une donnée démontre que les fibrates augmentent le risque de pancréatite et que les statines le diminuent, il suffit de contester la valeur de cette donnée par un argument simple : ce fait n'est pas logique... ou plutôt n'est pas en accord avec la logique mise en place.

Les jugements préconçus pourraient donc amener à ne sélectionner que les éléments allant dans le sens de l'hypothèse et écarter ceux allant à son encontre, et ce afin de renforcer un préjugé puis de l'établir comme norme par le truchement de recommandations.

Ce mode de fonctionnement étant commun à plusieurs groupes en charge de recommandations, différentes recommandations peuvent proposer une même conduite à faible niveau de preuve et, en se renforçant l'une l'autre, ces recommandations font alors office de preuve du bénéfice. Dans notre exemple fil rouge, on comprend que nul n'est alors besoin de refaire une revue exhaustive, neutre et sans *a priori* de la littérature pour être certain que l'aspirine est bénéfique en prévention primaire. Surtout si cette revue a pour conséquence de remettre en cause le dogme et de montrer l'erreur.

C'est ainsi que des recommandations peuvent construire de la norme, un liant social, même si cette norme est erronée. Ici, nous nous sommes placés au niveau de l'individu. Mais la recommandation

est le produit d'un groupe. Or, si l'on peut admettre qu'un individu isolé peut être "abusé" par un biais de jugement, ce biais devrait être corrigé en confrontant cet individu à d'autres individus. C'est ce qui constitue l'intérêt maintes fois prôné du travail de groupe. Mais il s'agit encore une fois d'une idée reçue, une complaisance de l'esprit envers le Système 1, car les données accessibles au Système 2, démontrent que si le fonctionnement d'un groupe modifie le comportement de l'individu, c'est aussi vers le renforcement des biais.

L'individu dans le groupe

Qu'ils le veuillent ou non, qu'ils en aient conscience ou non, les membres d'un groupe travaillant ensemble à un projet sont régis par des règles que les sociologues et les psychologues ont décrites sous le vocable de "dynamique des groupes", champ d'études faisant partie de la psychologie sociale.

Que nous apprend ce champ d'études sur le fonctionnement d'un groupe ?

En premier lieu, que le groupe fonctionne en exerçant implicitement une pression vers l'uniformité. C'est-à-dire que les "normes" produites par le groupe, peuvent ne pas être en rapport avec la vérité la plus évidente mais être en rapport avec une "vérité" construite et ayant comme fonction de souder le groupe.

Dans plusieurs expériences conduites depuis le début du XX^e siècle, les psychologues sociaux ont constaté des faits troublants. Une partie de ces expériences a été consacrée à évaluer le comportement d'un sujet lorsqu'il est membre d'un groupe, et qui émet une proposition différente de celle émise par une majorité des membres du groupe.

Les psychologues sociaux ont alors constaté que, si le sujet persiste dans ses désaccords, un mouvement se fera

progressivement vers son exclusion du groupe même si ses propositions s'avèrent justes et fondées. L'individu se trouvera ainsi isolé et sa parole dévalorisée, notamment parce qu'exclue de celle du groupe.

Mais, le phénomène le plus étrange est qu'un membre en désaccord, même s'il est porteur d'une vérité intangible, peut et va modifier ses propositions pour les rendre plus conformes avec celles du groupe.

Ce phénomène a été mis en évidence dès 1935 par Sherif (*Archives of Psychology*, n° 138) dans une expérience simple, reproduite de multiples fois depuis, notamment par Asch dans les années 1950. Une expérience démontrant la modification d'un comportement consiste à confronter un sujet à un fait, par exemple dire si parmi plusieurs figures de longueurs différentes projetées sur un écran, deux ont la même longueur. L'expérience est faite pour qu'il soit évident que deux figures ont exactement la même longueur, sans doute possible. Ainsi dans les groupes contrôlés comprenant des sujets isolés placés face à ces figures, le taux d'erreur d'attribution des deux figures égales est de moins de 1 %. L'expérience consiste alors à faire en sorte que le sujet évalué ne formule une réponse concernant les longueurs des figures exposées qu'en étant dans une salle avec plusieurs autres individus qui s'exprimeront avant lui. Ces individus sont les complices de l'expérience et sont chargés de donner une réponse fautive à l'évaluation : les membres du groupe énoncent à haute voix que deux figures de longueur différente ont la même longueur. Lorsque le sujet de l'expérience doit alors se prononcer, dans un pourcentage élevé de cas, il indique une réponse fautive, qui est soit celle du groupe, soit une position située entre la bonne réponse et celle émise par le groupe.

Ces constatations montrent, entre autres, que ce qui est dénommé la "vérité" peut être considérée comme une construction

NUMÉRO 300

sociale, c'est-à-dire une construction relevant du rapport entre des individus et ne relevant pas d'une analyse objective des faits. Le groupe a exercé une influence sur la perception des faits.

Ces observations ont conduit à formuler le concept de pensée de groupe ou effet Janis, car décrit par Irving Janis en 1972 (Irving Janis, *Victims of Groupthink: A Psychological Study of Foreign-Policy Decisions and Fiascos*. Boston: Houghton Mifflin, 1972. **Voir encadré**)

Le groupe dans la société

En psychologie sociale, il a pu être montré que les membres d'un groupe sont plus intéressés et préoccupés à sauvegarder leur cohésion ou à défendre le groupe contre des menaces externes plutôt qu'à trouver et à aboutir à une décision rationnelle.

Ainsi, il peut être envisagé qu'en participant à un groupe de travail chargé d'élaborer des recommandations de pratique, l'expert acquiert ou renforce un statut socialement valorisant. Le groupe auquel il appartient désormais, par le texte qu'il produira, va exercer un pouvoir reconnu institutionnellement: celui de dire ce qu'est la norme, de produire de la Loi.

Le mode de production de la recommandation, le fait qu'elle soit institutionnelle et qu'elle va servir de norme fournissent des "mythes légitimiseurs" apportant une justification à la position sociale occupée par les groupes hégémoniques.

Faire partie d'un groupe chargé de produire des recommandations peut donc être considéré par certains comme un enjeu de pouvoir: les diverses parties prenantes sont d'ailleurs très regardantes sur les membres qui composeront le groupe, et sur le fait que les recommandations qui seront produites seront garantes de la cohésion du surgroupe qui

L'effet "Janis" ou phénomène dit de "pensée groupale" ou "pensée moutonnaire".

L'effet "Janis" tend à se constituer lorsqu'un groupe vise à établir un consensus sur la solution la plus acceptable pour sauvegarder la cohésion du groupe et éviter les discussions susceptibles d'être sources de conflit.

Un certain climat de complicité cherche à s'instaurer dans le groupe. Les membres évitent de prendre des initiatives ou de suggérer des contre-hypothèses. La solution préférée initialement par le groupe est soutenue de façon sélective.

Le groupe aveuglé par ses préjugés est victime de l'esprit de corps qui tend à étouffer toute pensée critique indépendante.

Cinq conditions prédisposent à cet effet:

- la cohésion élevée du groupe;
- l'isolement par rapport au corps social ou à d'autres groupes;
- l'absence de définition de la méthode dans le travail du groupe;
- le *leadership* très directif;
- la situation globale anxiogène et stressante.

Deux symptômes principaux émergent:

- l'illusion collective: illusions de moralité, de rationalité, d'unanimité et d'invulnérabilité du groupe;
- la censure collective qui s'applique à soi-même et aux autres.

Quatre caractéristiques signent les décisions prises par effet "Janis":

- la pauvreté de l'information recherchée;
- les biais et les distorsions dans le traitement de l'information et la définition des objectifs;
- l'absence de prise en compte des risques potentiels que la décision comporte;
- le manque de recherche d'alternatives logiques et cohérentes.

Pour qu'un groupe cohésif évite cet effet, il doit accepter les divergences, les désaccords et ne pas rejeter les arguments neufs et les solutions originales.

D'après: *La psychologie des groupes* - Alain Blanchet, Alain Trognon - Nathan Université 128.

inclut ce groupe de recommandations (surgroupe représenté par une spécialité médicale, par une administration...) afin que l'intérêt de ce surgroupe soit préservé et par-là, son statut social.

Deux éléments complémentaires

Le groupe dans le groupe

En 2007, la Société européenne d'hypertension artérielle (ESH) a produit des recommandations qui recommandaient de débiter un traitement antihypertenseur immédiatement chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire avé-

rée ou une néphropathie, même si leur pression artérielle était comprise entre 120 et 129 mmHg de systolique.

En 2009, l'ESH actualisait ses recommandations en indiquant: "*En considérant des preuves nouvelles, bien que de faible valeur, il paraît prudent de diminuer la pression artérielle entre les valeurs de 130-139 chez tous les hypertendus, et possiblement au plus près de la valeur basse de cet intervalle*".

En 2 ans, il y a donc eu un changement notable dans une recommandation.

Il est raisonnable de penser que le poids des preuves justifiant d'abaisser la

pression artérielle, même chez les sujets ayant des valeurs comprises entre 120 et 129 mmHg en 2007, n'était pas très élevé et que cette proposition relevait plus de l'avis d'experts que de preuves établies. Il est vraisemblable que des experts, au sein de l'ESH, n'étaient pas en accord en 2007 avec la proposition formulée. Il est possible que ces experts étaient soit minoritaires, soit ont été mis en minorité. Leur avis n'a par ailleurs pas été évoqué dans le texte de recommandation, ce qui aurait rendu compte d'un doute possible, exprimé sur la valeur d'une recommandation.

Il y a donc potentiellement un mécanisme à l'œuvre dans l'élaboration d'une recommandation pour que le texte produit ait les apparences d'un consensus, d'une vérité scientifique.

Le fonctionnement autocentré des groupes

La production d'un texte de recommandation doit reposer sur une analyse exhaustive des données scientifiques pertinentes publiées. De fait, de cette méthode admise pour l'élaboration d'un texte de recommandations, une analyse de la bibliographie citée en référence dans divers textes sur un même sujet produit à la même époque devrait montrer de très nombreux recoupements. Or, il n'en est rien.

Ainsi, par exemple, – dans les recommandations produites en 2012 par l'ADA et l'EASD pour la prise en charge du diabète, sur 134 références citées, 43 % étaient des revues générales, c'est-à-dire des publications de très faible niveau de preuve, et la grande majorité de ces revues générales

comportait un des auteurs des recommandations comme auteur ; – dans les recommandations de l'ESH de 2013 pour la prise en charge de l'hypertension artérielle, 15 % des références citées, dont plusieurs revues générales comportent le nom des deux principaux membres du groupe de travail des recommandations alors que ces auteurs ne sont cités que dans 2 % des références d'une recommandation américaine sur le même sujet.

En 2011, à Nancy, un médecin a fait une thèse comparant neuf textes différents de recommandations dans l'hypertension artérielle où il a constaté d'importantes divergences dans les références bibliographiques et a conclu que "*Les sociétés à l'origine des recommandations ont visiblement tendance à privilégier, parmi leurs sources, des références dont les auteurs leur sont géographiquement proches. Cela est particulièrement évident pour les recommandations japonaises : les articles dont le premier auteur est affilié au Japon représentent en moyenne 2 % des citations des cinq autres recommandations, et 37 % des références des recommandations japonaises. On observe un phénomène similaire pour les recommandations canadiennes, où plus de 50 % des références sont d'origine canadienne. Parmi les références des recommandations américaines du JNC, près de 70 % ont un premier auteur affilié aux États-Unis*".

Ce travail en complétait de nombreux autres comme celui paru en 2002, dans *Diabetes Care* et qui comparait les différentes recommandations alors disponibles pour la prise en charge du diabète. Dans ce travail parmi les 1446 références

citées dans 12 recommandations, 1033 étaient des citations différentes et seulement 18 % de celles-ci (185/1033) étaient communes à 11 de ces recommandations.

Ainsi, les recommandations qui ont pour objectif de faire une analyse synthétique des données de la science semblent faire un tri sélectif de ces données, correspondant à l'affinité de leurs experts, pour certaines études, auteurs ou journaux dans lesquels sont publiées ces études.

En synthèse

Alors que certains voient dans des recommandations de bonne pratique un texte faisant la synthèse des données acquises de la science, d'autres y voient l'expression de l'influence de l'industrie pharmaceutique désireuse d'élargir ses marchés. La réalité est beaucoup plus complexe et justifie de considérer les moyens de prise de décision, tant à l'échelle individuelle qu'à l'échelle du groupe.

La psychologie, la sociologie et la psychologie sociale ont montré et démontré qu'aucune situation n'est hors influence, n'est neutre et n'est exclusivement rationnelle.

Ces apports permettent, entre autres, de comprendre en quoi un processus élaboré pour produire des lignes de conduite en accord avec les données acquises de la science peut aboutir à des recommandations reposant sur un faible niveau de preuve, même si elles sont qualifiées d'un fort niveau de preuve par les experts les ayant élaborées.

Peut-on influencer le contenu d'un texte de recommandations ?

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Pour les partisans de la théorie du complot, la production de recommandations non conformes aux données validées de la science résulte d'un conflit d'intérêts des experts, conflit dont l'origine est financière. Il suffirait donc d'éliminer des groupes de travail des recommandations les experts ayant des conflits d'intérêts ou, à tout le moins, que ces experts indiquent leur conflit d'intérêts pour que les recommandations soient conformes aux données acquises de la science.

Cette procédure simple met-elle à l'abri de la rédaction de recommandations sous influence ? Comme il est dit dans l'article sur les mécanismes psychologiques et sociologiques influençant les prises de décisions, il n'y a pas que des intérêts financiers qui peuvent être en jeu dans l'influence qui pourrait être exercée sur des textes de recommandations.

En effet, lorsque l'on a compris une part des mécanismes des comportements et des décisions prises par les individus, il peut devenir envisageable d'exercer une influence sur ces comportements et cela sans utiliser l'argument financier : c'est l'influence psychologique et sociologique (le "soft power") qu'ont parfaitement analysées et que savent utiliser les groupes de pression.

Il y a, parmi ces groupes de pression, des sociétés de services qui, pour obtenir un contrat, ont besoin d'exposer leurs principes de fonctionnement, y compris en accès libre sur Internet. Ceci, dans l'objectif qui nous intéresse, a un avan-

tage : comprendre les mécanismes et les moyens utilisés pour tenter d'influencer la production de recommandations dans un sens souhaité, et sans que le médecin expert puisse en avoir éventuellement conscience.

Le mécanisme utilisé par une de ces sociétés est bien d'ordre psychologique et social puisqu'elle fait d'emblée référence à Jean-Noël Kapferer, professeur à HEC (École des hautes études commerciales), un stratège européen reconnu des marques. Concernant le domaine de la santé, J.N. Kapferer a analysé le médicament comme une marque. Il a montré que l'adoption d'une marque par un médecin est conditionnée par son effet de source : la rumeur, le buzz, la réputation. Comment dès lors créer ces trois éléments ? Tout en sachant que la réputation d'une marque peut provenir de son indication dans une recommandation de société savante.

Regardons le mode opératoire que propose une société de service sur Internet puis voyons un exemple d'utilisation de ce mode opératoire ayant pu avoir une influence sur un texte de recommandations.

Mode opératoire d'une influence indirecte

Il existe, sur le marché de la persuasion, certains diront du *lobbying*, des sociétés qui ont pour raison d'être "le conditionnement du marché".

Ainsi, par exemple, l'une de ces sociétés a pour vocation "d'aider les industriels de santé à convaincre la communauté médicale et tous les décideurs du sec-

teur, y compris les patients et le grand public, de la nécessité de solutionner des problématiques de santé non résolues".

Sur son site, cette société précise ses objectifs : faire émerger auprès de cibles identifiées le besoin spécifique, encore non pris en compte, auquel un industriel ou un organisme de santé répond en commercialisant une solution thérapeutique.

Pour cela, cette société propose de favoriser la création de concepts pertinents, forts, pérennes et propriétaires, le développement de contenus scientifiques à forte valeur ajoutée endossés par des *key opinion leaders*. Et ce, afin d'obtenir des modifications des comportements des acteurs de santé concernés (professionnels, autorités, patients, médias). Elle propose donc de favoriser la dissémination de ces contenus auprès des professionnels de santé jusqu'au grand public, par tous les vecteurs/supports pertinents existants, afin de sensibiliser les acteurs, autorité de santé et les payeurs grâce à ces contenus.

Les étapes indispensables que cette société identifie pour parvenir à la construction d'un projet de conditionnement de marché efficace sont :

- une revue de la littérature : pour bien définir la problématique non résolue et son niveau de preuve ;
- un "needs assessment survey" pour mesurer et certifier les besoins en solutions, information/formation sur la problématique de santé identifiée de la part des cibles ;
- la création du "concept" pour donner à la problématique identifiée la force et l'impact amenant les leaders et toute la pyramide d'influence à se mobiliser ;

- la création de “board d’experts multidisciplinaire” pour enrichir les contenus, les endosser et soutenir le concept auprès de toutes les cibles identifiées ;
- l’établissement d’un “programme et plan d’action” pour planifier et coordonner toutes les opérations nécessaires ;
- la production constante de contenu : programmes de recherche ;
- la dissémination du contenu ;
- la modification du comportement des décideurs : programmes d’éducation ;
- l’inscription des résultats dans les *Guidelines* : programmes de *lobbying*.

Cette société garantit la mise en œuvre de ce programme en veillant à chaque instant au bon déroulement des opérations agréées, dans le respect de la qualité, des coûts et des délais et les mesures d’impact, en vérifiant à tout instant l’efficacité de chaque opération pour corriger les écarts si nécessaire.

Les lignes précédentes permettent de connaître l’étape ultime de cette démarche : faire en sorte que le projet de conditionnement de marché efficace soit validé par l’inscription dans les recommandations : “*l’inscription des résultats dans les Guidelines grâce à des programmes de lobbying*”. Son objectif n’est pas de fournir des moyens pour évaluer la pertinence d’un concept, l’efficacité d’un traitement par un essai clinique permettant d’inscrire ce traitement dans des recommandations, mais bien de mettre en œuvre une stratégie de *lobbying* afin d’inscrire ce traitement dans des recommandations.

Il y a donc bien des forces à l’œuvre dont l’objectif est d’influencer le contenu des recommandations dans une optique favorable à de potentiels intérêts, autres que ceux de soins en rapport avec les données acquises de la science.

Et le médecin, en prise avec ce “*soft power*”, peut n’avoir pas conscience de la pression qui est exercée sur lui et peut penser en toute raison qu’il n’est pas

sous influence, notamment parce qu’il n’a pas de conflit d’intérêts... et que ce qu’il pense est en concordance avec des experts internationaux reconnus.

Les outils utilisés

Comment créer rumeur, buzz et réputation ?

Sur son site Internet, la société de conditionnement de marché propose un programme en trois points :

● Développer une stratégie de Contenu :

- 1) définir ce qui doit être communiqué, à quel niveau et à quelle étape ;
- 2) s’assurer de la cohérence d’un point de vue légal pour maximiser l’efficacité et l’impact au long cours.

● Développer une stratégie de Réseaux :

- 1) des KOL au grand public en passant par les médecins généralistes, les autres professionnels de santé et les autres acteurs ;
- 2) développer un plan de dissémination pour faire descendre les messages le long de la pyramide d’influence.

● Développer une stratégie Multimédia :

- 1) créer des programmes consistants de DPC (développement professionnel continu) ;
- 2) développer et mettre en œuvre des plans de publication ;
- 3) déployer un plan événementiel et les manifestations y contribuant en utilisant tous les médias appropriés.

Elle y précise son mode opératoire :

- 1) activer un *board* d’experts *ad hoc*, supporters du concept ;
- 2) créer du contenu à très forte valeur ajoutée endossé par des KOL influenceurs ;
- 3) mettre en œuvre leur dissémination à tous les niveaux depuis les professionnels de santé jusqu’au grand public ;
- 4) assurer l’exploitation de ces contenus par les autorités et les payeurs (sic).

Exemple : la promotion du concept de risque résiduel

La même société affiche sur son site Internet ce qu’elle considère comme des missions accomplies. Parmi celles-ci, il y a la promotion du concept de risque résiduel.

Avec l’aval financier de deux promoteurs, laboratoires pharmaceutiques, cette société de consulting-promotion explique comment elle a mené une action de *lobbying* destinée à créer et promouvoir le concept de risque résiduel. Un des deux sponsors de cette mission commercialise un fibraté et l’on peut comprendre en quoi peut et doit servir la stratégie mise en place puisque l’objectif de la prescription de fibrates n’est plus de l’être en place d’une statine, mais en sus d’une statine.

La société de service décrit ce qu’elle a accompli étape par étape.

Le contexte sur lequel elle s’est appuyée est le suivant : “*malgré des traitements antihypertenseurs, antidiabétiques et hypocholestérolémiantes institués selon les actuelles recommandations, toutes les grandes études montrent que les patients traités, diabétiques ou non, conservent un risque majeur de faire un événement cardiovasculaire (infarctus, accident vasculaire cérébral) ou d’avoir des complications microvasculaires (rétinopathie, néphropathie, neuropathie). C’est le Risque Vasculaire Résiduel dont une part peut être réduite par l’adjonction aux traitements standard de thérapeutiques complémentaires.*”

On remarque dans cette formulation, à la dernière phrase, que le conditionnel n’a pas été utilisé, suggérant par là même, et *a priori*, l’efficacité des traitements complémentaires.

La problématique à résoudre pour la société de service a donc été de sensibiliser les professionnels de santé du monde

entier à l'existence du risque vasculaire résiduel et à la nécessité de le réduire.

La solution adoptée par cette société a été de créer en 2009 une fondation internationale de droit suisse, la Fondation R3i: Initiative pour la réduction du risque résiduel. Comme le précise la société, cette organisation, dirigée par 3 KOL de renommée mondiale et forte d'un Comité scientifique international de 26 membres, crée des programmes de recherche et d'éducation diffusés via un réseau de KOL locaux dans 48 pays et sur son site Internet.

Sur son site et/ou ses publications, cette fondation indique:

- qu'elle est une organisation éducationnelle, indépendante et sans objectif de profit, composée de scientifiques, fondamentaux et cliniciens;
- qu'elle a pour objectif de faire prendre conscience du risque élevé de complications macro et microvasculaires chez les patients ayant une dyslipidémie athérogène, caractérisée par des triglycérides élevés et des niveaux bas de HDL cholestérol;
- le nom des deux sociétés pharmaceutiques assurant son financement.

La Fondation R3i s'appuie sur la société de service citée pour développer et réaliser ses opérations: études épidémiologiques, publications, congrès et symposia, web séminaires, programmes éducatifs régionaux, programmes de DPC en ligne, bibliothèques de diaporamas, programmes de cas patients (R3Clinic)...

Le résultat affiché par la société de service est le suivant: le R3i regroupe près de 400 spécialistes, dans 48 pays et sur les 5 continents. À ce jour, plus de 20 000 médecins à travers le monde ont participé aux activités du R3i, et son site Internet compte près de 10 000 membres inscrits qui le consultent régulièrement pour y trouver les dernières informations sur le risque vasculaire résiduel.

L'étape ultime a-t-elle été franchie: l'inclusion du concept de réduction du risque résiduel dans des recommandations de pratique? Le site Internet de la société de service ne le précise pas mais la recherche dans la littérature permet d'en juger.

En 2011, la Société européenne d'athérosclérose publie un document de consensus intitulé: "*Lipoprotéines riches en triglycérides et lipoprotéines de haute densité chez les patients à risque cardiovasculaire élevé: preuve et guide de prise en charge*". Plusieurs des signataires de ce texte sont membres du Comité scientifique international de la fondation R3i.

Que propose ce document de consensus? Que chez les patients demeurant à risque cardiovasculaire élevé et étant à l'objectif de LDL avec des triglycérides supérieurs ou égaux à 1,7 mmol/L et/ou un HDL inférieur à 1 mmol/L, les conseils de prise en charge de mode de vie soient intensifiés, qu'une cause secondaire soit recherchée, que l'observance soit évaluée, puis en cas d'amélioration insuffisante qu'un traitement par niacine ou fibrates soit ajouté ou que la diminution du LDL soit encore plus importante.

Sur quels éléments reposent cette proposition: sur des inférences mécanistiques (le caractère athérogène de la dyslipidémie) et épidémiologiques, et sur des analyses en sous-groupes hétérogènes issus d'études effectuées avec des fibrates dont plusieurs n'avaient pas montré de bénéfice sur leur critère primaire. Et ces éléments ont fondé une croyance émise dans le paragraphe relatif à la prise en charge clinique il est écrit: "*le Panel de Consensus de l'EAS croit que cibler le phénotype triglycérides élevés/HDL bas doit être bénéfique chez les patients ayant une maladie cardiovasculaire et/ou un risque cardiovasculaire élevé, notamment ceux ayant un syndrome cardiometabolique*".

L'objet de ces lignes n'est pas diffamatoire, et il n'y a aucune intention d'établir un lien de cause à effet entre le texte de consensus cité et l'action décrite de la société de service. Ce que ces lignes veulent indiquer, c'est qu'une société de service a mis en œuvre des moyens permettant de renforcer des convictions soutenues par des experts et en a permis leur diffusion. Ces moyens sont utilisés dans l'objectif de favoriser une option thérapeutique parmi d'autres, et ce au bénéfice potentiel du client de la société de service. La stratégie utilisée par cette société est parfaitement connue et validée en psychologie sociale et repose sur l'activation de nombreux processus psychologiques, parmi lesquels il y a le processus d'engagement notamment. Tout a été facilité pour que la croyance dans une option thérapeutique soit renforcée au sein d'un groupe social et que cette croyance soit diffusée et afin que par "*rumeur, buzz et réputation*" cette conviction revête les aspects d'une vérité scientifique. L'inscription dans un texte de consensus consacrant et défendant la conviction des experts – tout en étant indépendante de l'action de la société de service – renforce toutefois la valeur et l'avenir de son action.

[Analyse

Dans les recommandations de l'EAS citées et plus justement appelées "consensus", il est écrit "*les experts croient*" et non pas "*il est démontré que*". Une question émerge alors: les meilleurs soins, eu égard aux données validées de la science, doivent-ils se fonder sur une croyance, même forte, et construite à partir de nombreux éléments indirects, et ce en l'absence de preuves? Est-ce le rôle d'une société savante, malgré tout son travail et son expertise, de fonder une prise en charge sur une croyance?

Une autre question ne manque pas d'être soulevée: comment faut-il hiérarchiser les recommandations, puisqu'en 2011 la

même EAS était associée à l'ESC pour produire un texte de recommandations indiquant que le HDL n'est pas une cible thérapeutique? Ce qui va à l'encontre de ce qui est défendu dans le texte de consensus que cette même société savante a produit quasi simultanément.

Enfin, les propositions de l'EAS qui favorisent l'obtention de cibles lipidiques et l'utilisation de divers traitements pharmacologiques agissant sur les lipides sont en contradiction avec les recommandations formulées en fin d'année 2013 par l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology Foundation* qui proposent de n'utiliser que les statines sans atteindre un objectif absolu de LDL.

Dès lors que deux approches différentes se sont constituées autour de deux groupes différents, chaque groupe étant probablement soudé comme nous l'enseigne la psychologie sociale, il ne peut y avoir que controverses autour de la valeur des diverses recommandations disponibles et contradictoires, sauf si un groupe admet avoir fait une erreur. Ou, sauf si un groupe admet avoir une interprétation différente des données de la science. Le paradoxe est que s'il est possible d'admettre que les données de la science peuvent être interprétées différemment, c'est tout le principe, le concept des recommandations qui tombe, puisque ce concept suppose qu'il sera fait une synthèse méthodique des données acquises de la science et non une interprétation de ces données.

Il n'est donc pas surprenant que l'EAS, l'*American Association of Clinical Endocrinologists* (AACE), la *National Lipid Association*, la fondation R3i,

entre autres, ont d'emblée critiqué les recommandations nord-américaines de novembre 2013 et indiqué, pour les trois premières, qu'elles ne les endossaient pas. Il est par ailleurs intéressant de lire, tout en le commentant, l'éditorial publié sur le site de la fondation R3i indiquant le désaccord des membres de cette fondation envers des recommandations qui "sursimplifient les preuves..." On y lit ainsi que :

– "si les deux essais thérapeutiques contrôlés, AIM HIGH et HPS 2 THRIVE ayant évalué la niacine chez des patients à risque cardiovasculaire élevé ayant un HDL bas et des triglycérides élevés sont négatifs, c'est parce que l'un manquait de puissance et l'autre a, d'une part, été trop court et, d'autre part, n'a pas inclus les bons patients." Rappelons que si l'étude HPS 2 a été arrêtée avant son terme, c'est à la fois pour futilité, ses auteurs ayant jugé qu'il ne serait pas possible de démontrer un bénéfice, et pour survenue de multiples effets indésirables sérieux tendant à augmenter la mortalité totale (risque relatif: 1,09; IC 95 % 0,99-1,21);

– "si ces essais sont négatifs, des arguments issus d'études épidémiologiques prouvent le lien entre triglycérides élevés et risque cardiovasculaire." Rappelons que les études épidémiologiques ne peuvent pas prouver un lien de causalité mais qu'elles peuvent simplement montrer qu'il existe une relation entre deux paramètres;

– "des analyses en sous-groupes d'essais conduits avec des fibrates montrent qu'il existe un bénéfice clinique chez les patients à HDL bas et triglycérides élevés": rappelons que les analyses en sous-groupes des essais thérapeutiques sont fortement soumises à des biais,

surtout quand le résultat principal de l'étude est négatif et qu'elles n'ont donc aucune valeur de preuve, mais uniquement d'indication d'un effet possible;

– "les recommandations US vont à l'encontre d'un ensemble consistant d'opinions d'experts, incluant l'*European Atherosclerosis Society* et l'*International Atherosclerosis Society* qui supportent une stratégie ciblant les dyslipidémies athérogènes, spécifiquement chez les patients ayant une insulino-résistance, pour prendre en charge leur risque cardiovasculaire résiduel qui persiste malgré une prise en charge appropriée du LDL." Traduction: des recommandations prônant une pratique reposant sur des preuves vont à l'encontre d'un ensemble consistant d'opinions d'experts.

En synthèse

Un grand nombre d'experts en charge de l'élaboration de recommandations a l'impression, voire la certitude, d'agir en toute indépendance et de prendre des décisions appropriées, notamment s'il n'a pas de conflit d'intérêts.

Il reste toutefois possible que cet expert soit sous l'influence d'un "soft power" déployé par des sociétés en charge du conditionnement d'opinion. L'influence réelle de telles pratiques est difficile à établir et plus encore à quantifier, mais toutes les études de marketing et celles sur le pouvoir des médias démontrent qu'il est possible d'exercer une influence, sans lien financier et sans coercition.

Reconnaissons donc qu'il est illusoire de penser que des recommandations thérapeutiques peuvent être neutres.

Les recommandations nord-américaines de 2013 : ce qui a changé

→ F. DIÉVART

Clinique Villette, DUNKERQUE.

Plusieurs nouvelles recommandations ont été publiées aux États-Unis en fin d'année 2013, dont l'une pour la prise en charge du cholestérol plasmatique et une autre pour la prise en charge de la pression artérielle. Leurs contenus ont été très commentés, voire critiqués, car ils sont assez différents de ceux des recommandations précédentes et/ou de recommandations émises dans la même période par d'autres sociétés savantes et/ou agences de santé.

Les principaux changements sont les suivants :

- le titre de la recommandation ne fait pas mention des termes “hypercholestérolémies” ou “dyslipidémies” mais de cholestérol plasmatique ;
- pour réduire le risque cardiovasculaire dans la prise en charge du cholestérol plasmatique, seules les statines justifient d'être utilisées et les autres traitements n'ont pas apporté la preuve d'un rapport bénéfice/risque qui justifie leur prescription ;
- il n'y a pas de cible de LDL à atteindre, finies les cibles à 0,7 g/L, 0,8 g/L ou 1 g/L, mais il y a une utilisation d'un traitement, les statines, dont la dose est fonction du risque cardiovasculaire ;
- la dose de statine à utiliser est celle permettant de diminuer en valeur relative de 50 % le LDL chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, sans cible absolue de LDL à atteindre, et celle permettant de diminuer de 30 à 50 % le

LDL chez les patients à risque cardiovasculaire intermédiaire : le LDL est le marqueur de la dose de statine et non l'objectif du traitement ;

– au-delà de 60 ans, la cible du traitement de l'hypertension artérielle est une pression artérielle systolique inférieure à 150 mmHg, et non plus inférieure à 140, voire 130 mmHg, et ce même s'il y a un diabète ou une insuffisance rénale. Les experts indiquent qu'il n'y a pas de preuve suffisante pour proposer une cible plus basse, hormis des avis d'experts.

Si ces changements de contenu ont pu surprendre certains médecins, il faut bien comprendre que c'est surtout le mode d'élaboration des recommandations qui a changé, plutôt que leur contenu. En effet, celui-ci ne fait que suivre le nouveau mode d'élaboration des recommandations en Amérique du Nord.

L'intérêt d'une telle démarche est qu'elle renforce la réflexion nécessaire sur le mode de production d'un texte de recommandation, texte qui ne doit pas être conçu comme un dogme scientifique, mais comme le produit de l'action de divers groupes sociaux.

► Pourquoi un changement ?

Même si les recommandations sont élaborées par des experts, même s'ils y consacrent du temps et de la réflexion, même si elles sont enseignées en tant que telles, mêmes si elles ont force de loi, tous éléments qui n'en garantissent pas la rigueur scientifique tout en laissant pen-

ser qu'il s'agit de textes scientifiques, les articles précédents de ce numéro 300 de *Réalités Cardiologiques* ont montré que des recommandations pouvaient avoir certaines limites. En effet, les quelques exemples cités révèlent que des traitements sans bénéfice démontré, voire des traitements potentiellement dangereux, peuvent malgré tout être promus dans des textes officiels de recommandations, et ce, bien qu'une recommandation de bonne pratique soit maintenant reconvenue par le Conseil d'État comme ayant force de loi.

Les recommandations ont donc une portée éthique et médico-légale. Mais, si elles peuvent parfois conduire à recommander des stratégies insuffisamment éprouvées et/ou dangereuses, c'est qu'il y a nécessairement un défaut dans leur mode d'élaboration.

En 2008, cette prise de conscience aux États-Unis a conduit le Congrès américain à demander que soit élaboré un nouveau modèle de production des recommandations de pratique.

► Quel changement ?

En 2008, prenant en compte les limites et les implications éthiques et médico-légales des recommandations jusqu'ici disponibles, le Congrès américain et une agence dépendant du secrétariat à la santé, le NHLBI, ont demandé à l'Institut de médecine nord-américain d'élaborer une procédure pour produire des recommandations prenant en compte le plus

fidèlement possible les données validées de la science.

En réponse à cette demande, l'Institut de médecine a produit en 2011 un document intitulé "*Des recommandations dans lesquelles nous pouvons avoir confiance*" et, en 2013, en suivant la méthode proposée par l'Institut de médecine, l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology Foundation* ont publié une synthèse destinée à établir les principes de recommandations prenant mieux en compte les données validées de la science tout en limitant les interprétations allant au-delà de ces données.

Pour cela, il a été proposé un nouveau mode opératoire comprenant notamment :

- des équipes d'experts particulièrement vigilants pour traquer et éliminer les biais, les conflits d'intérêts et les intérêts personnels ;
- l'identification des besoins cliniques pressants afin de développer une trame de travail optimale ;
- le développement et le suivi de protocoles rigoureux couvrant la recherche pour une évaluation des preuves ainsi que pour l'élaboration de leurs synthèses ;
- une préparation de revues, analysées par des pairs, structurées et faciles d'utilisation.

De façon pratique, il est indiqué que :

- tout doit être fait pour limiter la participation d'experts ayant des conflits d'intérêts et que, si leur apport est nécessaire, ils peuvent et doivent être entendus mais ne doivent pas participer aux votes des décisions ;
- les données scientifiques doivent être analysées non pas seulement par des experts de la spécialité en question mais aussi par des méthodologistes indépendants. Un texte de recommandations dans un domaine n'est donc plus produit par les experts de ce seul domaine ou d'un domaine proche mais des méthodo-

logistes doivent contribuer à analyser la valeur des données disponibles ;

- les données doivent être évaluées dans leur intégralité et non de façon parcelaire. S'il n'y a pas de méta-analyse disponible, celle-ci doit être réalisée ;
- enfin, les patients, par leurs représentants, doivent participer à l'élaboration des recommandations.

Ce mode opératoire conduit donc à éliminer des propositions de pratique clinique basées sur des données incomplètes résultant de consensus d'experts alors qu'il n'y a pas de preuve objective d'un bénéfice de ces pratiques cliniques.

Ainsi, les recommandations produites fin 2013 en Amérique du nord tant par l'*American Heart Association* et l'*American College of Cardiology Foundation* que par le comité des experts désignés pour produire les recommandations sur l'hypertension artérielle, comité dénommé JNC-8, n'ont abordé qu'un nombre restreint de questions cliniques, celles pour lesquelles des réponses étaient disponibles. Ces questions sont clairement posées dans les textes de recommandations, qui n'est de ce fait plus un long document abordant tous les sujets possibles dans un domaine centrée par une maladie.

À titre d'exemples, les recommandations sur le cholestérol plasmatique ne prennent en compte que les données issues d'études conduites avec les statines et les modifications relatives de LDL et estiment qu'il n'y a pas de preuves suffisantes d'un bénéfice clinique des autres traitements et de l'atteinte d'objectifs lipidiques particuliers. De même, pour l'hypertension artérielle, il n'a pas été formulé de recommandations sur l'utilisation de la mesure ambulatoire de la pression artérielle par exemple.

Ainsi, même si cela peut paraître frustrant pour la pratique des médecins et pour les experts débattant régulièrement

de ces sujets, le JNC-8 n'a abordé que 3 questions qui, de toute évidence, ont la pertinence clinique la plus élevée :

1. chez les adultes hypertendus, débuter un traitement pharmacologique antihypertenseur à un niveau donné de pression artérielle améliore-t-il le pronostic en termes d'état de santé ?
2. chez les adultes hypertendus, l'atteinte d'un objectif de pression artérielle avec un traitement antihypertenseur apporte-t-elle une amélioration de l'état de santé ?
3. chez les adultes hypertendus, l'effet des différentes molécules antihypertensives ou classes antihypertensives est-il différent en termes de bénéfices et effets nocifs, comparativement, et sur des critères spécifiques d'état de santé ?

Ce changement de mode opératoire contient en creux la critique de celui adopté dans les recommandations procédant d'une autre façon, ce qui pourrait avoir des incidences éthiques et médico-légales. Si ce mode opératoire est plus à même de fournir un guide fiable pour une pratique reposant sur les données acquises de la science, pourrait-il servir de référence dans la défense d'un médecin mis en cause pour une pratique non conforme à des recommandations issues d'un autre mode opératoire ?

Le point en 2014

Au terme de ce parcours dans les recommandations de pratique, le médecin a pu prendre conscience qu'il est dans une situation inconfortable pour plusieurs raisons qui, additionnées, constituent des paradoxes :

- les recommandations de pratique clinique sont promues comme faisant la synthèse des données acquises de la science ;
- en cela, elles ont été jugées comme ayant force de loi et le médecin ne peut pas, légalement, ne pas les suivre ;
- cependant, ces recommandations peuvent parfois contenir des propositions

NUMÉRO 300

thérapeutiques non validées, erronées voire dangereuses ;

– il est vain de croire que des recommandations sont le produit d’une démarche scientifique, elles ne sont que l’aboutissement d’une méthode de tri et d’organisation de l’information ;

– il est aussi vain de croire que des recommandations ne sont pas sous influence : directe, indirecte, psychologique ou sociale. En cela, elles échappent largement aux principes régissant la méthode scientifique ;

– le seul fait de changer le mode d’élaboration de recommandations peut

aboutir à un changement radical de leur contenu.

Ne serait-il pas logique en 2014 de reconnaître que des recommandations ne peuvent, en l’état actuel de leur mode d’élaboration, avoir force de loi et qu’elles ne peuvent constituer qu’un guide, une aide pour la pratique ? Les sacrifier, en leur donnant force de loi, n’est-ce pas la marque d’une erreur d’appréciation sur le fonctionnement de la société ? Ou, dans une démarche kantienne, ne faut-il pas voir dans le fait de leur donner force de loi une façon

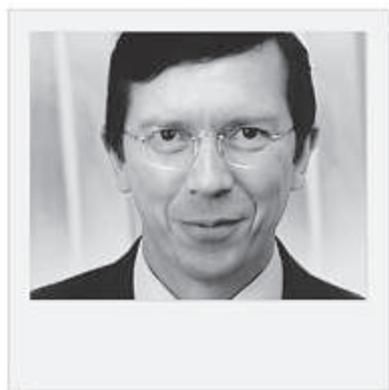
pour le législateur d’inciter les agences et les groupes de travail élaborant des recommandations à réfléchir d’avantage à la portée de leurs propositions diagnostiques et thérapeutiques ?

Cette démarche devrait conduire régulièrement à modifier, pour les améliorer, les processus d’élaboration des recommandations, pour être au plus près d’un objectif qui est celui vers lequel cette démarche doit tendre : disposer de “recommandations dans lesquelles nous pouvons avoir confiance” tout en sachant qu’il s’agit probablement d’une utopie ?

The screenshot shows the homepage of 'Réalités Cardiológicas'. At the top, there is a search bar and a navigation menu with items like 'Accueil', 'Dossiers', 'Articles', 'Revue de presse', 'Formation', 'Congrès', 'Passerelles', 'Patrimoine', and 'HistPhil'. The main content area features a large article titled 'Cours 10 d'échographie cardiaque : Prothèses valvulaires' with an echocardiogram image. Below this are two smaller article teasers: 'La spondyloarthrite : quelle évolution !' and 'Les tumeurs cardiaques de l'enfant'. On the right side, there is a search bar, social media links for Facebook and Twitter, and a 'Billet du mois' section titled 'L'excès de méta-analyses va-t-il tuer les méta-analyses ?'.

+ riche + interactif + proche de vous

Recommandations nord-américaines sur le traitement de la cholestérolémie afin de réduire le risque cardiovasculaire athéroscléreux chez les adultes



→ F. DELAHAYE

Service de Cardiologie, CHU, LYON.

Ces recommandations, avec trois autres, ont été publiées durant le congrès de l'*American Heart Association*, en novembre 2013 (Stone NJ. Guidelines on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Nov 7 ou *Circulation*, 2013 Nov 12).

Les recommandations précédentes dataient de 2002. Le processus d'élaboration des présentes recommandations est nouveau (voir l'article sur ce sujet dans ce numéro).

Ce texte de recommandations se concentre sur le traitement de la

cholestérolémie (il n'est pas écrit : de l'hypercholestérolémie) afin de réduire le risque de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse (MCV ATS) (décès de cause coronaire, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

Il n'y a plus de cholestérolémie des LDL (C-LDL) cible. Il y a quatre groupes de bénéficiaires des statines (**fig. 1**):

- les sujets qui ont une MCV ATS cliniquement patente (**fig. 2**);
- ceux qui ont une C-LDL $\geq 1,9$ g/L;
- les sujets âgés de 40 à 75 ans, diabétiques, qui ont une C-LDL entre 0,7 et 1,89 g/L;

Dose élevée	Dose modérée	Dose faible
La dose quotidienne diminue la C-LDL d'au moins 50 %	La dose quotidienne diminue la C-LDL de 30 % à < 50 %	La dose quotidienne diminue la C-LDL de moins de 30 %
Atorvastatine (40)-80 mg	Atorvastatine 10 mg	Simvastatine 10 mg
Rosuvastatine 20 mg	Rosuvastatine 10 mg	Pravastatine 10-20 mg
	Simvastatine 20-40 mg	Lovastatine 20 mg
	Pravastatine 40 mg	Fluvastatine 20-40 mg
	Lovastatine 40 mg	Pitavastatine 1 mg
	Fluvastatine LP 80 mg	
	Fluvastatine 40 mg matin et soir	
	Pitavastatine 2-4 mg	

TABLEAU 1: Traitement par statine à dose élevée, modérée ou faible.

NUMÉRO 300

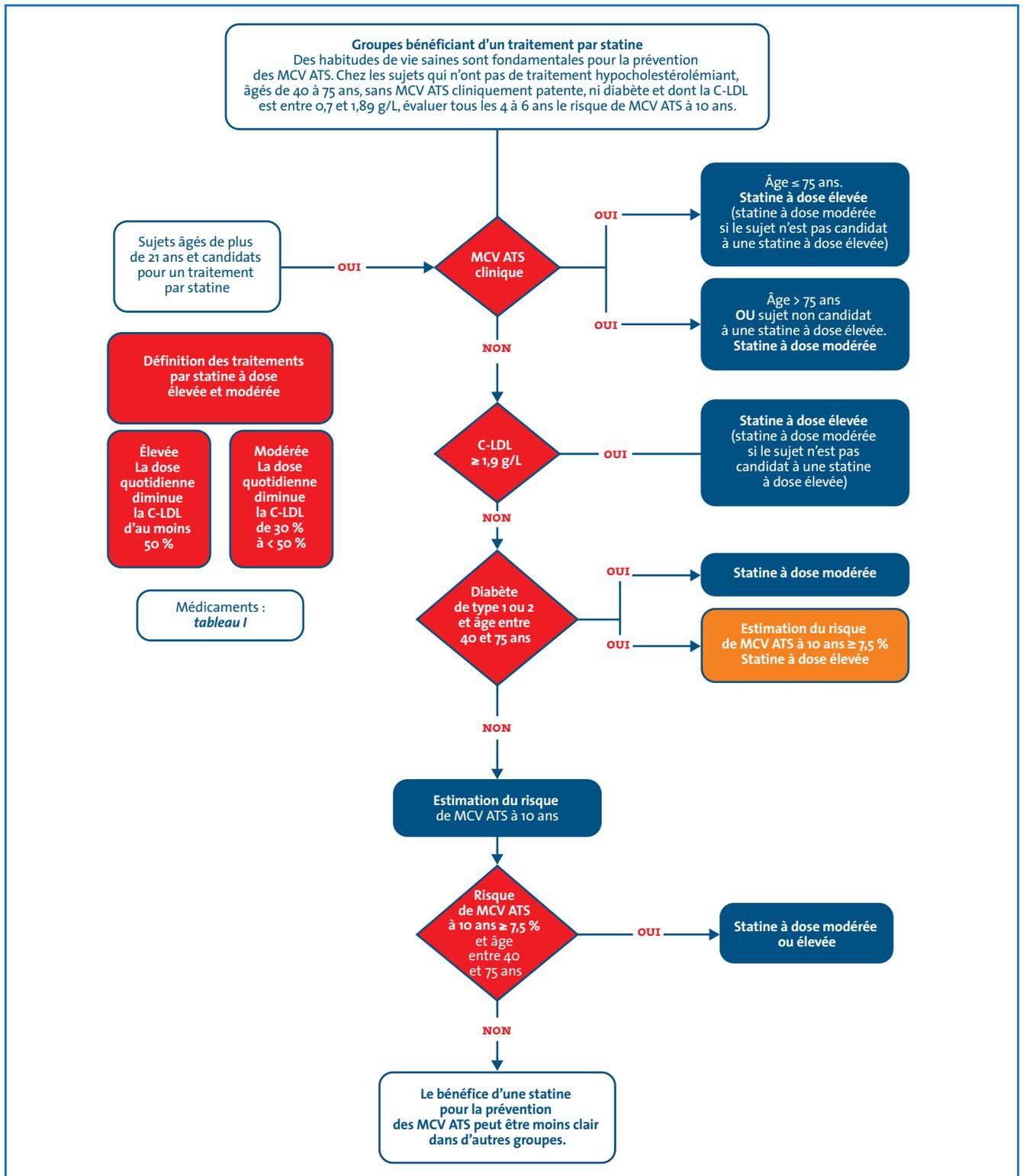


Fig. 1: Recommandations principales pour un traitement par statine pour la prévention des maladies cardiovasculaires athéroscléreuses.

– les sujets âgés de 40 à 75 ans, sans MCV ATS cliniquement patente, ni diabète, qui ont une C-LDL entre 0,7 et 1,89 g/L et un risque de MCV ATS à 10 ans $\geq 7,5\%$ (fig. 3).

Sont aussi identifiés des groupes de sujets pour lesquels les données disponibles ne sont pas en faveur d'un traitement par statine, et pour lesquels il n'y a pas de recommandation de traitement par statine :

- les sujets âgés de plus de 75 ans ;
- les patients hémodialysés ;
- les insuffisants cardiaques (classe II à IV de la NYHA).

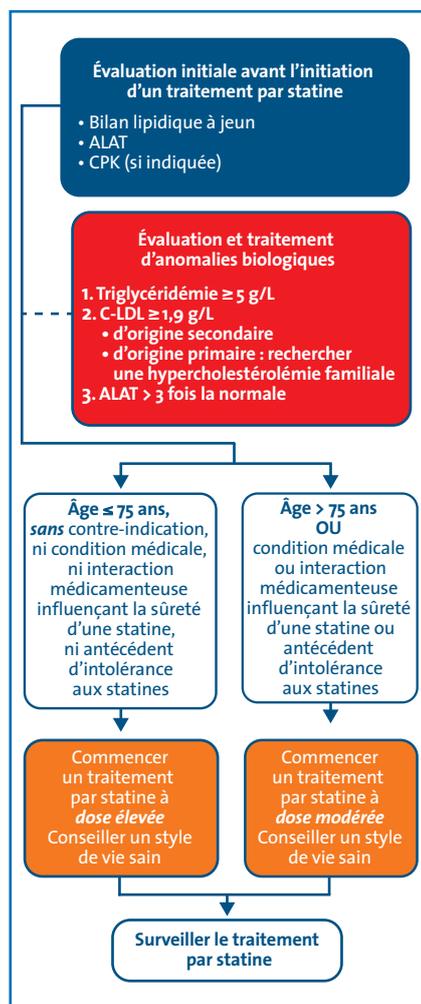


FIG. 2 : Initiation d'un traitement par statine chez les sujets ayant une maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement patente.

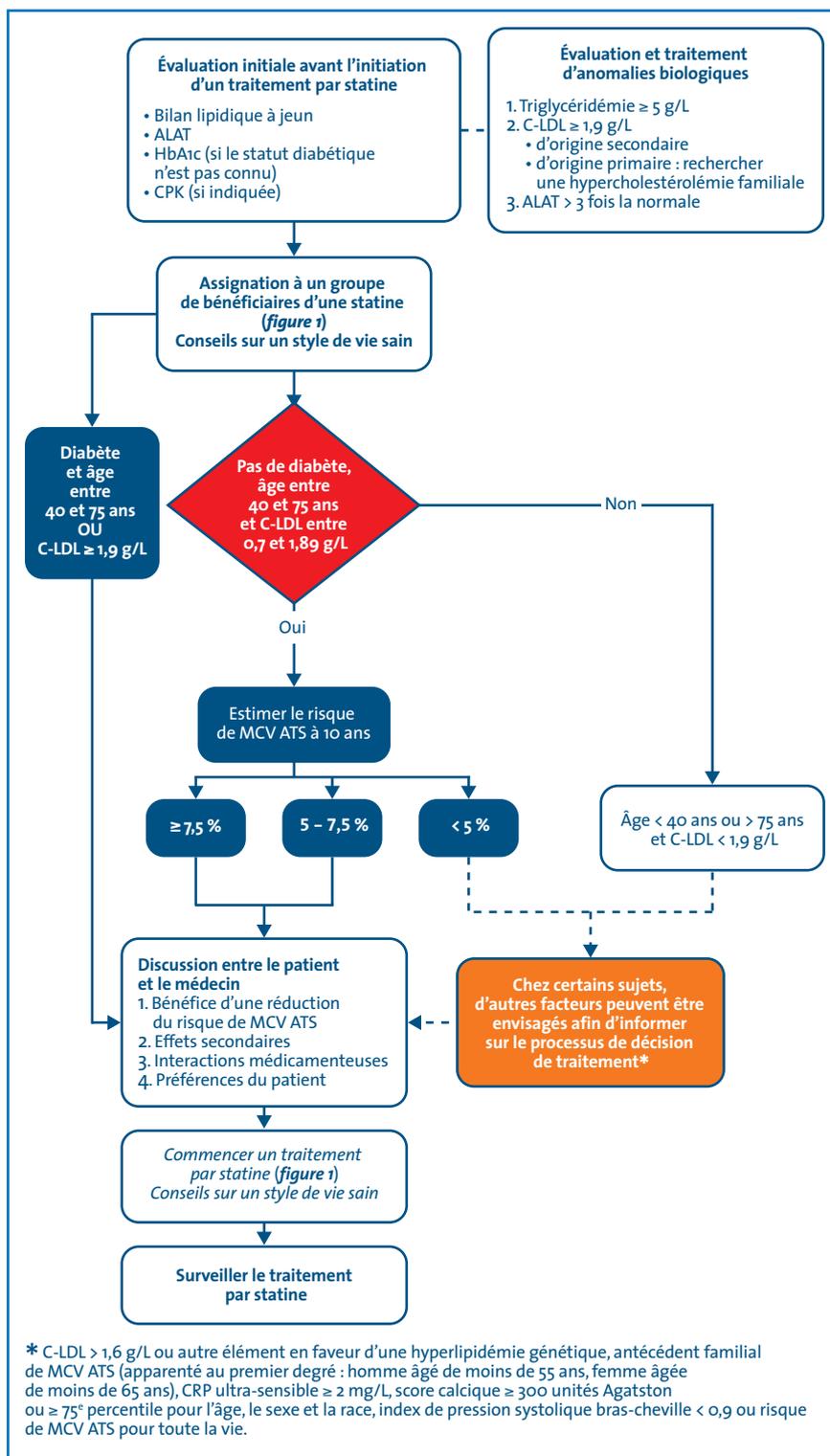


FIG. 3 : Initiation d'un traitement par statine chez les sujets sans maladie cardiovasculaire athéroscléreuse cliniquement patente.

Recommandations nord-américaines sur l'évaluation du risque cardiovasculaire athéroscléreux

→ F. DELAHAYE

Service de Cardiologie, CHU, LYON.

Ces recommandations, avec trois autres, ont été publiées durant le congrès de l'*American Heart Association*, en novembre 2013 (Goff DC. 2013 ACC/AHA Guideline on the assessment of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Nov. 12 ou *Circulation*, 2013 Nov. 12). Le processus d'élaboration des présentes recommandations est nouveau (voir l'article sur ce sujet dans ce numéro).

L'équation de risque a été élaborée à partir de plusieurs études de cohortes à long terme dans des populations (Framingham, ARIC, CHS, Cardia).

Le risque peut être calculé grâce au calculateur que vous pouvez retrouver sur le lien suivant : <http://my.americanheart.org/cvriskcalculator> ou en photo-

graphiant avec votre smartphone le flashcode intégré dans cet article (le calculateur est en anglais). Il s'agit du risque à 10 ans d'avoir un événement cardiovasculaire athéroscléreux, défini comme un infarctus du myocarde non fatal, un décès de cause coronaire, ou un accident vasculaire cérébral fatal ou non fatal, en prévention primaire (pas d'antécédent d'événement cardiovasculaire athéroscléreux ou patient indemne de maladie cardiovasculaire athéroscléreuse [MCV ATS] clinique), pour des sujets âgés de 40 à 79 ans (I, B), blancs, non hispaniques.

Si, après évaluation du risque, la décision thérapeutique est incertaine, l'utilisation d'au moins un des éléments suivants peut être envisagée (IIb, B) :

- antécédent familial de MCV ATS (apparenté au premier degré : homme âgé de moins de 55 ans, femme âgée de moins de 65 ans) ;
- CRP ultra-sensible ≥ 2 mg/L ;
- score calcique ≥ 300 unités Agatston ;

– index de pression systolique brachiale $< 0,9$.

La contribution à l'évaluation du risque de l'apoprotéine B, d'une maladie rénale chronique, de la présence d'une albuminurie ou de la performance cardiorespiratoire est incertaine actuellement. L'épaisseur intima-média carotide n'est pas recommandée pour l'évaluation du risque (III, B).

Il est raisonnable :

- d'évaluer les facteurs de risque traditionnels tous les 4 à 6 ans chez les sujets âgés de 20 à 79 ans qui n'ont pas de MCV ATS ;
- d'estimer le risque de MCV ATS à 10 ans tous les 4 à 6 ans chez les sujets âgés de 40 à 79 ans et sans MCV ATS (IIa, B).

L'évaluation du risque de MCV ATS à 30 ans ou pour toute la vie peut être envisagée chez les sujets âgés de 20 à 59 ans et sans MCV ATS et qui ne sont pas à risque élevé à court terme (IIb, C).

Recommandations nord-américaines pour la prise en charge du surpoids et de l'obésité chez les adultes

→ F. DELAHAYE

Service de Cardiologie, CHU, LYON.

Ces recommandations, avec trois autres, ont été publiées durant le congrès de l'*American Heart Association*, en novembre 2013 (Jensen MD... 2013 AHA/ACC/TOS Guideline for the management of overweight and obesity in adults. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Nov 7 ou *Circulation*, 2013 Nov 12 ou Obesity [Silver Spring] 2013 Nov 12).

Le processus d'élaboration des présentes recommandations est nouveau (voir l'article sur ce sujet dans ce numéro).

Plus de 78 millions d'adultes étaient obèses aux États-Unis en 2009-2010. L'obésité augmente le risque de morbidité due à l'hypertension artérielle, une dyslipidémie, un diabète de type 2, la maladie coronaire, les accidents vasculaires cérébraux, les atteintes de la vésicule biliaire, l'ostéo-arthrite, l'apnée du sommeil, les problèmes respiratoires et certains cancers. L'obésité est aussi associée à un risque accru de mortalité par maladie cardiovasculaire (MCV) et ce de toutes causes.

Le surpoids est défini par un indice de masse corporelle (IMC, *body mass index* [BMI] en anglais) entre 25 et 29,9 kg/m², et l'obésité par un IMC ≥ 30 kg/m². Les estimations actuelles sont que, aux États-Unis, 69 % des adultes sont en surpoids ou obèses, 35 % sont obèses.

Recommandations

>>> Identification des sujets qui doivent perdre du poids (IMC et tour de taille) :
– mesurer la taille et le poids et calculer l'IMC à chaque visite annuelle ou plus souvent (I, C) ;

– utiliser les seuils actuels pour le surpoids (IMC entre 25,0 et 29,9 kg/m²) et l'obésité (IMC ≥ 30 kg/m²) pour identifier les adultes qui peuvent être à risque accru de MCV, et le seuil actuel pour l'obésité (IMC ≥ 30) pour identifier les adultes qui peuvent être à risque accru de décès de toutes causes (I, B) ;
– informer les sujets adultes en surpoids ou obèses que plus l'IMC est élevé, plus le risque est accru de MCV, de diabète de type 2 et de décès de toutes causes (I, B) ;
– mesurer le tour de taille à chaque visite annuelle ou plus souvent chez les sujets en surpoids ou obèses ;
– informer les adultes que plus le tour de taille est élevé, plus le risque est augmenté de MCV, de diabète de type 2 et de décès de toutes causes. Les seuils actuellement utilisés (soit du NIH/NHLBI, soit du WHO/IDF) peuvent continuer d'être utilisés pour identifier des patients qui peuvent être à risque accru (IIa, B).

>>> Assortir les bénéfices du traitement au profil de risque (effet de la réduction du poids sur les facteurs de risque cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires, la morbidité et la mortalité).

>>> Informer les adultes en surpoids ou obèses ayant des facteurs de risque cardiovasculaire (HTA, dyslipidémie et hyperglycémie) que des modifications du style de vie produisant une perte de poids, même modérée, prolongée, de 3 à 5 %, entraînent des bénéfices importants en termes de santé, et qu'une perte de poids plus importante entraîne un bénéfice plus important (I, A) :

– une perte de poids prolongée de 3 à 5 % entraînera probablement une réduction cliniquement significative de la triglycéridémie, de la glycémie, du taux d'HbA1c et du risque d'avoir un diabète de type 2 ;
– une réduction plus importante du poids entraînera une diminution de la tension artérielle et de la cholestérolémie des LDL et une augmentation de la cholestérolémie des HDL, une diminution du besoin de médicaments pour contrôler la tension artérielle, la glycémie et les taux de lipides, et une réduction plus importante de la triglycéridémie et de la glycémie.

>>> Régimes alimentaires pour la perte de poids

Prescrire un régime afin de diminuer la quantité de calories ingérées représente un des éléments d'un programme complet d'intervention sur le style de vie. Une des trois méthodes suivantes peut être utilisée (I, A) :

– prescrire un régime de 1 200-1 500 kcal/j chez les femmes et 1 500-1 800 kcal/j chez

NUMÉRO 300

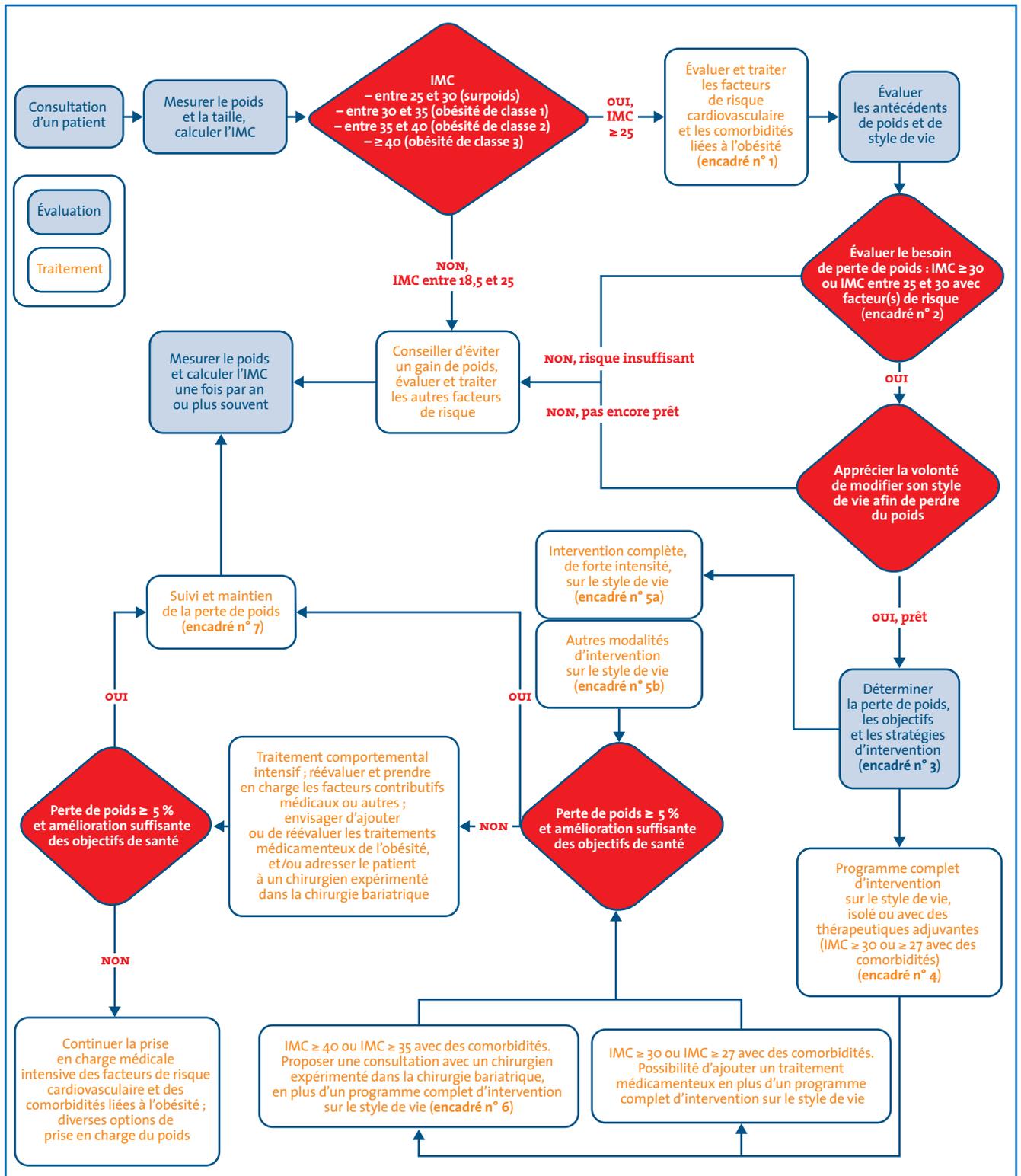


FIG. 1: Algorithme thérapeutique.

Encadré n° 1

Quand l'IMC est entre 25 et 35 kg/m², mesurer le tour de taille (quand l'IMC est > 35, pas d'information supplémentaire grâce au tour de taille). Les seuils sont de 88 cm chez les femmes et 102 cm chez les hommes. Un tour de taille accru est indicateur d'un risque cardiométabolique accru.

Encadré n° 2

IMC entre 25 et 30 et facteurs de risque: notamment diabète, prédiabète, hypertension, dyslipidémie, tour de taille accru, ou autres comorbidités liées à l'obésité.

Encadré n° 3

- Un objectif de perte de poids réaliste et significatif est une première étape importante. Bien qu'une perte de poids maintenue d'aussi peu que 3 à 5 % puisse entraîner des réductions cliniquement significatives de certains facteurs de risque cardiovasculaire, une perte de poids plus importante entraîne un bénéfice plus important. La recommandation est un objectif initial de perte de 5 à 10 % du poids de base dans les 6 mois.
- Les méthodes de perte de poids recommandées sont la restriction calorique, l'activité physique, ou les deux. Une réduction calorique d'au moins 500 kcal/j peut être atteinte par un régime alimentaire de 1200 à 1500 kcal/j chez les femmes et 1500 à 1800 kcal/j chez les hommes. Le type de régime peut être individualisé selon les préférences du patient et son état de santé. Les régimes de moins de 800 kcal/j ne doivent être prescrits que dans des circonstances limitées, dans un environnement médical dans lequel il y a une supervision médicale et une intervention intense sur le style de vie.
- Si un régime doit être prescrit pour la réduction du risque cardiovasculaire, le diabète ou d'autres situations médicales, il est recommandé d'adresser le patient à un diététicien. Pendant la perte de poids, il faut surveiller le besoin éventuel d'une modification thérapeutique, notamment pour le traitement antihypertenseur et le traitement antidiabétique qui peut entraîner une hypoglycémie.

Encadré n° 4

- Options pour la perte de poids : programme complet d'intervention sur le style de vie, isolé ou avec thérapeutiques adjuvantes.
- À tous les patients chez lesquels une perte de poids est recommandée, il doit être offert un programme complet d'intervention sur le style de vie (**encadrés n°5a et 5b**). Un programme complet d'intervention sur le style de vie, de préférence par un intervenant entraîné (diététicien, psychologue, spécialiste de l'exercice, conseiller en santé...) ou un professionnel de la nutrition, est fondamental pour la perte de poids. Il est recommandé de proposer un tel programme avant d'ajouter des thérapeutiques adjuvantes, puisque cela va suffire chez de nombreux patients.
- Si le patient n'arrive pas à perdre du poids ou à maintenir la perte de poids avec un programme complet d'intervention sur le style de vie, et si l'IMC est ≥ 30 ou ≥ 27 avec comorbidités, des thérapeutiques adjuvantes peuvent être envisagées.
- Chez les patients qui, par ailleurs, sont des candidats appropriés à un traitement médicamenteux de l'obésité ou à une chirurgie bariatrique, dont le poids et l'histoire suggèrent une incapacité à perdre du poids ou à maintenir une perte de poids, et qui auparavant ont participé à un programme complet d'intervention sur le style de vie, on peut proposer d'ajouter le traitement médicamenteux au moment de l'initiation du programme complet d'intervention sur le style de vie.

Encadré n° 5a

- La mesure comportementale la plus effective sur la perte de poids est l'intervention de perte de poids de haute intensité (≥ 14 séances en 6 mois) complète, individuelle ou en groupe, par un intervenant entraîné. Les principales composantes sont :
 - 1) régime réduit en calories ;
 - 2) programme d'augmentation de l'activité physique ;
 - 3) utilisation de stratégies comportementales afin de faciliter l'adhésion aux recommandations de régime et d'activité physique. Ces mesures entraînent en moyenne une perte de poids de 8 kg en 6 mois.

Encadré n° 5b

Lorsque des séances avec un intervenant entraîné ne sont pas possibles, des alternatives peuvent être envisagées : interventions délivrées électroniquement (Internet ou téléphone) qui fournissent une information en retour personnalisée par un intervenant entraîné, ou programmes commerciaux donnant des conseils (en face à face ou par téléphone) avec ou sans repas préemballé, sous réserve qu'il y ait des preuves scientifiques d'efficacité et de sécurité.

Encadré n° 6

Chez les patients qui sont motivés pour perdre du poids et qui n'ont pas répondu de façon suffisante aux traitements comportementaux, la chirurgie bariatrique peut être une option appropriée. En l'absence d'essais randomisés identifiant la durée et la perte de poids optimales des traitements non chirurgicaux avant de recommander une chirurgie bariatrique, la décision d'adresser le patient à un chirurgien expérimenté dans la chirurgie bariatrique doit être basée sur plusieurs facteurs, parmi d'autres : motivation du patient, adhésion au traitement, risque opératoire, optimisation des comorbidités.

Encadré n° 7

- Typiquement, l'obésité est une condition chronique qui se développe durant toute la vie d'un individu. La prévalence de l'obésité a beaucoup augmenté durant les 30 dernières années, surtout du fait des modifications environnementales qui promeuvent une augmentation de la consommation de nourriture agréable au goût, riche en calories, une diminution de l'activité physique et un style de vie plus sédentaire. Dans un tel environnement, il est difficile de maintenir un poids sain et d'empêcher un gain de poids. Les interventions de maintien de la perte de poids sont plus efficaces à long terme que les interventions limitées dans le temps. Les cliniciens doivent savoir que pour les patients obèses c'est un défi durant toute la vie.
- Le profil habituel de la perte de poids chez les patients ayant une intervention sur le style de vie est un maximum de perte de poids à 6 mois, puis un plateau, puis un gain de poids graduel au cours du temps.
- Les stratégies de maintien du poids après une perte de poids couronnée de succès sont différentes des stratégies de perte de poids. La flexibilité et la volonté d'essayer diverses approches sont recommandées. La participation à un programme complet de maintien de la perte de poids durant plus d'un an, avec des contacts au moins mensuels, face à face ou par téléphone, peut améliorer le maintien de la perte de poids. L'auto-pesée au moins une fois par semaine, la consommation d'un régime alimentaire réduit en calories et un haut niveau d'activité physique (> 200 minutes/semaine) sont associés à un meilleur maintien du poids au cours du temps.

les hommes (la quantité de kcal est habituellement ajustée sur le poids du sujet) ;
 – prescrire un déficit énergétique de 500 à 750 kcal/j ;
 – prescrire un des régimes restreignant certaines catégories d'aliments (aliments riches en carbohydrates, aliments pauvres en fibres, ou aliments riches en graisses) afin de créer un déficit énergétique par la réduction de l'ingestion alimentaire.

Prescrire un régime réduit en calories selon les préférences et l'état de santé du patient et, de préférence, adresser le patient à un diététicien. Plusieurs approches diététiques peuvent produire une diminution du poids (la liste des régimes possibles est fournie dans l'article original) (I, A).

>>> Modifications du style de vie

Conseiller au sujet en surpoids ou obèse de participer, pendant au moins 6 mois, à un programme complet d'intervention sur le style de vie qui aide les participants à adhérer à un régime pauvre en calories et à augmenter l'activité physique via des stratégies comportementales (I, A).

Prescrire des sessions intensives (≥ 14 séances en 6 mois) de perte de poids, en séances individuelles ou collectives, par du personnel entraîné (I, A).

Les programmes de perte de poids par électronique (y compris par téléphone), qui incluent une information en retour personnalisée de la part d'un intervenant entraîné, peuvent être prescrits mais peuvent entraîner une réduction de poids moindre qu'une intervention face à face (IIa, A).

La prescription d'un régime très pauvre en calories (< 800 kcal/j) est rare et ne peut être faite que par des intervenants entraînés, dans un environnement médicalisé, dans lequel une surveillance médicale et une intervention intense

sur le style de vie peuvent être fournies. Une supervision médicale est requise du fait de la perte rapide de poids et de la possibilité de complications (IIa, A).

On doit conseiller aux sujets en surpoids et obèses qui ont perdu du poids de participer à un programme complet de maintien de la perte de poids pendant au moins un an (I, A).

Pour le maintien de la perte de poids, prescrire un programme de maintien de la perte de poids, face à face ou par téléphone, avec contact régulier (au moins mensuel) avec un intervenant entraîné qui aide les participants à avoir une activité physique importante (par exemple 200-300 minutes/semaine), qui surveillent leur poids régulièrement (par exemple une fois par semaine ou plus) et qui ont un régime pauvre en calories (afin qu'il n'y ait pas de reprise de poids) (I, A).

>>> Sélection des patients pour une chirurgie "bariatrique"

Informers les adultes avec un IMC ≥ 40 ou un IMC ≥ 35 avec comorbidités liées à l'obésité, qui sont motivés pour perdre du poids et qui n'ont pas répondu aux traitements comportementaux (avec ou sans traitement médicamenteux), que la chirurgie bariatrique peut être une option appropriée afin d'améliorer leur santé et proposer une consultation avec un chirurgien expérimenté en chirurgie bariatrique (IIa, A).

En cas d'IMC < 35 , il n'y a pas suffisamment de preuves pour recommander ou déconseiller une chirurgie bariatrique.

Informers les patients que le choix du type de chirurgie bariatrique peut être influencé par des facteurs liés au patient, incluant l'âge, la sévérité de l'obésité, les comorbidités liées à l'obésité, d'autres facteurs de risque périopératoire, le risque de complication à court et à long terme, des facteurs comportementaux et psychosociaux, l'acceptation du risque

par le patient et des facteurs liés au chirurgien et à son environnement (IIb, C).

Quelques données sur l'effet de la perte de poids

Chez les sujets en surpoids ou obèses, la réduction du poids par les interventions sur le style de vie ou par les médicaments affecte-t-elle les facteurs de risque cardiovasculaire, les événements cardiovasculaires, la morbidité et la mortalité cardiovasculaires ?

Chez les sujets en surpoids ou obèses à risque de diabète de type 2, une perte de poids de 2,5 à 5,5 kg à au moins 2 ans réduit le risque d'avoir un diabète de type 2 de 30 à 60 %.

Chez les adultes en surpoids ou obèses et diabétiques de type 2, une perte de poids de 2 à 5 %, obtenue en 1 à 4 ans, par intervention sur le style de vie, entraîne une réduction modeste de la glycémie (0,2 g/L) et une baisse du taux d'HbA1c de 0,2 à 0,3 %.

Une réduction de poids plus importante entraîne une réduction plus importante du taux d'HbA1c : une perte de poids de 5 à 10 % est associée à une baisse du taux d'HbA1c de 0,6 à 1,0 % et entraîne un besoin moindre de médicaments antidiabétiques.

Avec une perte de poids de 3 kg, il y a une réduction moyenne de la triglycéridémie d'au moins 0,15 g/L. Avec une perte de 5 à 8 kg, il y a une réduction de la cholestérolémie des LDL d'environ 0,05 g/L et une augmentation de la cholestérolémie des HDL de 0,02 à 0,03 g/L.

Chez les adultes à risque cardiovasculaire accru, il y a une relation dose-réponse entre la quantité de perte de poids à 3 ans et le niveau de tension artérielle. Avec une perte de poids de 5 %, la réduction moyenne de la tension artérielle systolique et diastolique est respectivement de 3 et 2 mmHg.

15^{èmes} JOURNÉES
24-25-26
septembre
2014

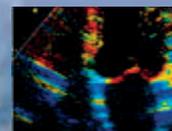
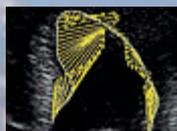
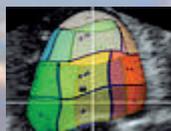


Echo-Doppler Cardio-Vasculaire

BORDEAUX 2014



Palais des Congrès



- Pathologie valvulaire
- Ischémie myocardique / Echo d'effort et de stress
- Progrès dans l'évaluation de la fonction ventriculaire
- Myocardiopathies / Insuffisance cardiaque / Stimulation multisites

- Nouvelles techniques / Imagerie multi-modalités
- Cardiopathies congénitales
- Cœur et médecine interne
- Urgences / Réanimation / Cardiologie interventionnelle
- Pathologie vasculaire



© haut-relief

SECRÉTARIAT SCIENTIFIQUE : R. Roudaut - S. Lafitte - P. Réant - Hôpital Cardiologique du Haut-Lévêque
C.H.U. de Bordeaux Avenue Magellan 33604 PESSAC - Tél. : +33 (0)5 57 65 64 98 - Fax: +33 (0)5 57 65 64 54
raymond.roudaut@chu-bordeaux.fr

RENSEIGNEMENTS : CR2 conseil - 60 rue du Dessous des Berges 75013 PARIS - Tél. : +33 (0)1 53 79 05 05 - Fax: +33 (0)1 53 79 26 88
contact@cr2 conseil.com - www.cr2conseil.com

Sous le patronage de la Société Française de Cardiologie et de la Filiale d'Echocardiographie, de l'Université Bordeaux Segalen et du C.H.U. de Bordeaux
Organisées par l'Hôpital du Haut-Lévêque C.H.U. de Bordeaux
Université Bordeaux Segalen



Filiale d'Echocardiographie
de la Société Française de Cardiologie

Recommandations nord-américaines sur le style de vie permettant de réduire le risque cardiovasculaire athéroscléreuseux

→ F. DELAHAYE

Service de Cardiologie, CHU, LYON.

Ces recommandations, avec trois autres, ont été publiées durant le congrès de l'*American Heart Association*, en novembre 2013 (Eckel RH. 2013 AHA/ACC Guideline on lifestyle management to reduce cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol*, 2013 Nov. 7 ou *Circulation*, 2013 Nov. 12). Le processus d'élaboration des présentes recommandations est nouveau (voir l'article sur ce sujet dans ce numéro).

Régime alimentaire

>>> **Pour la cholestérolémie des LDL :** conseiller aux adultes qui tireraient bénéfice d'une baisse de la cholestérolémie des LDL :

– d'avoir un régime alimentaire qui privilégie la consommation de légumes, de fruits et de céréales complètes, de produits laitiers allégés en graisses, volaille, poisson, légumineuses, huiles végétales et noix, non tropicales; de limiter la consommation de bonbons, boissons sucrées et viande rouge (I, A); d'adapter ce régime

aux besoins caloriques appropriés, aux préférences alimentaires personnelles et culturelles et à d'autres conditions médicales (dont le diabète sucré);

– de limiter la consommation de calories en provenance des graisses saturées à 5-6 % (I, A);

– de réduire le pourcentage de calories en provenance des graisses "trans" (I, A).

>>> **Pour la tension artérielle :** conseiller aux adultes qui tireraient bénéfice d'une diminution de la tension artérielle :

– d'avoir un régime alimentaire qui privilégie la consommation de légumes, de fruits et de céréales complètes, de produits laitiers allégés en graisses, volaille, poisson, légumineuses, huiles végétales et noix, non tropicales; de limiter la consommation de bonbons, boissons sucrées et viande rouge (I, A); et d'adapter ce régime aux besoins caloriques appropriés, aux préférences alimentaires personnelles et culturelles et à d'autres conditions médicales (dont le diabète sucré);

– de réduire la consommation de sel (I, A);
– de consommer moins de 2,4 g de sodium par jour; une réduction supplémentaire de la consommation de

sodium à 1,5 g par jour est souhaitable puisqu'elle est associée à une réduction supplémentaire de la tension artérielle; de réduire la consommation de sodium d'au moins 1 g par jour puisque cela entraînera une baisse de la tension artérielle, même si la consommation de sel journalière est la consommation souhaitable (IIa, B).

Activité physique

>>> **Pour les lipides :** en général, conseiller aux adultes d'avoir une activité physique aérobie afin de réduire la cholestérolémie des LDL : 3 à 4 séances par semaine, durant au moins 40 minutes par séance et avec une intensité d'activité physique modérée à vigoureuse (IIa, A).

>>> **Pour la tension artérielle :** en général, conseiller aux adultes d'avoir une activité physique aérobie afin de réduire la tension artérielle : 3 à 4 séances par semaine, durant au moins 40 minutes par séance et avec une intensité d'activité physique modérée à vigoureuse (IIa, A).

Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur le diabète

→ F. DELAHAYE

Service de Cardiologie, CHU, LYON.

Ces recommandations ont été présentées durant le congrès de l'ESC à Amsterdam début septembre et sont publiées dans l'*European Heart Journal* [1].

Le diabète sucré (DS) :

- est un désordre métabolique caractérisé par une hyperglycémie chronique résultant d'un défaut de sécrétion ou d'action de l'insuline ou d'une combinaison des deux ;
- est dans 95 % des cas de type 2 ;

– est un contributeur important aux atteintes vasculaires, qui entraînent un risque élevé de complications macro et microvasculaires.

L'algorithme des investigations est présenté dans la **figure 1** et les cibles thérapeutiques dans le **tableau I**.

La recherche d'une ischémie myocardique silencieuse peut être envisagée chez des patients diabétiques à haut risque sélectionnés (IIb, C).

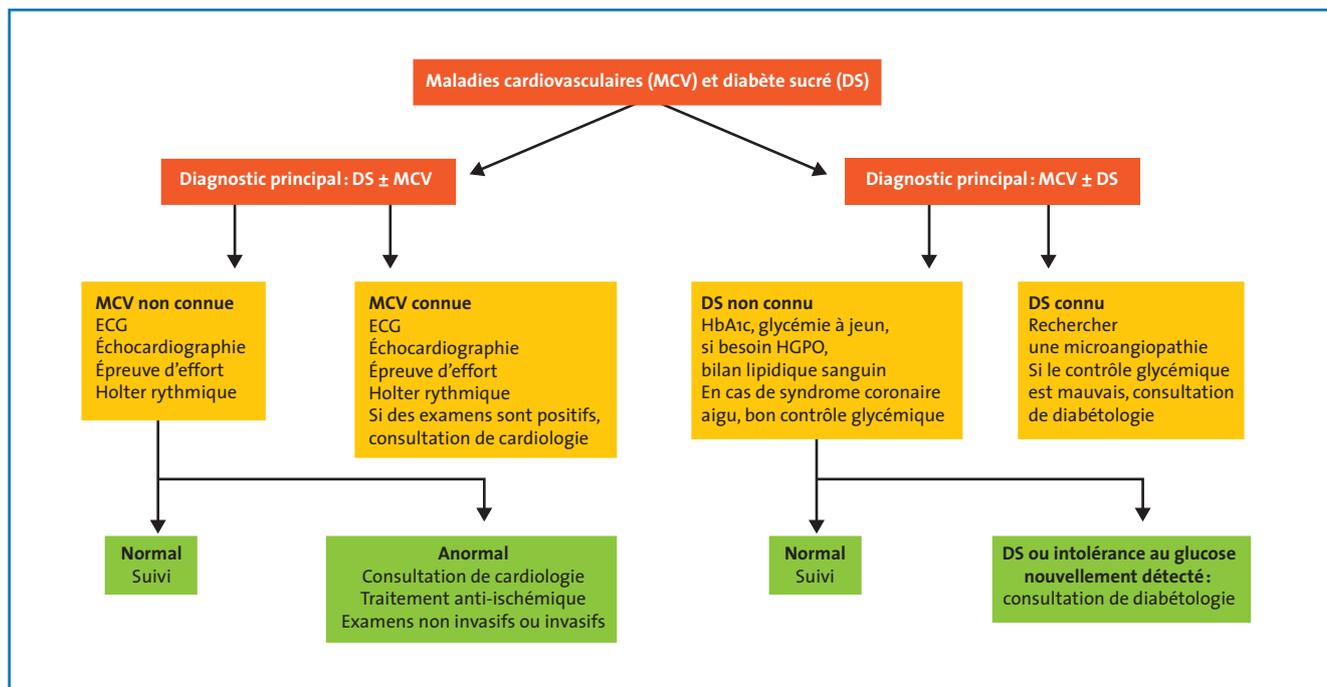


Fig. 1 : Principes du diagnostic et de la prise en charge des MCV chez les patients diabétiques avec un diagnostic primaire de DS ou un diagnostic primaire de MCV. Les investigations recommandées doivent être envisagées en fonction des besoins individuels et du jugement clinique et ne sont pas des recommandations générales à mettre en œuvre chez tous les patients.

NUMÉRO 300

Tension artérielle En cas de néphropathie	< 140/85 mmHg Tension artérielle systolique < 130 mmHg
Contrôle glycémique HbA _{1c}	Généralement : < 7,0% (< 53 mmol/mol) Sur une base individuelle : < 6,5-6,9 % (< 48-52 mmol/mol)
Cholestérolémie des LDL	Patient à très haut risque : < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L) ou réduction d'au moins 50 % Patient à haut risque : < 2,5 mmol/L (< 1 g/L)
Traitement antiagrégant plaquettaire	Patient avec MCV et DS : aspirine : 75-160 mg/j
Tabagisme	Arrêt
Activité physique	Modérée à vigoureuse : ≥ 150 min/semaine
Poids	Réduction du poids en cas de surpoids
Habitudes alimentaires Graisses (% du total calorique)	
Totales	< 35 %
Saturées	< 10 %
Mono-insaturées	> 10 %
Fibres alimentaires	> 40 g/j (ou 20 g/1000 kcal/j)

TABLEAU 1 : Résumé des cibles thérapeutiques chez les patients ayant un diabète ou une intolérance au glucose, et une coronaropathie.

1. Âge

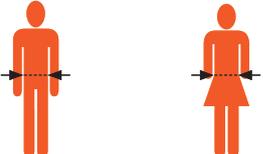
< 45 ans	0
45-54 ans	2
55-64 ans	3
> 64 ans	4

2. Indice de masse corporelle

< 25 kg/m ²	0
25-30 g/m ²	1
> 30 kg/m ²	3

3. Tour de taille, au-dessous des côtes (habituellement au niveau de l'ombilic)

Hommes	Femmes	
< 94 cm	< 80 cm	0
94-102 cm	80-88 cm	3
> 102 cm	> 88 cm	4



4. Avez-vous habituellement une activité physique, au travail, ou durant le temps de loisirs, d'au moins 30 minutes par jour ?

Oui	0
Non	2

5. Mangez-vous tous les jours des légumes, des fruits, des baies ?

Oui	0
Non	1

6. Avez-vous un traitement antihypertenseur ?

Non	0
Oui	2

7. Vous a-t-on déjà trouvé une glycémie élevée (lors d'un examen de santé, pendant une maladie, une grossesse) ?

Non	0
Oui	5

8. Des personnes de votre famille ont-elles un diabète (de type 1 ou 2) ?

Non	0
Oui, grands-parents, oncles, tantes, cousins au premier degré (mais pas vos propres parents, frère, sœur ou enfant)	3
Oui, père, mère, frère, sœur, enfant	5

Risque total (somme de tous les scores) :

Risque d'avoir un diabète de type 2 dans les 10 ans :

< 7	bas (1/100)
7-11	légèrement augmenté (1/25)
12-14	modéré (1/6)
15-20	élevé (1/3)
> 20	très haut (1/2)

Fig. 2 : FINDRISC (FINnish Diabetes Risk Score).

Identification

Le dépistage du DS de type 2 peut être fait en utilisant un score de risque non invasif, par exemple FINDRISC (fig. 2), auquel on ajoute une évaluation de la glycémie chez les sujets à haut risque.

Le diagnostic de DS peut être fait par la mesure de la glycémie à jeun (≥ 7,0 mmol/L), la glycémie 2 heures après charge en glucose (≥ 11,1 mmol/L) ou le dosage de l'HbA_{1c} (≥ 6,5 %).

Un taux d'HbA_{1c} < 6,5 % n'exclut pas le diagnostic de DS, qui doit être recherché par une hyperglycémie provoquée orale chez les patients à haut risque de métabolisme glucidique perturbé.

Le dosage de la glycémie ou du taux d'HbA_{1c} doit être répété afin de confirmer le diagnostic.

Prévention

L'évolution d'une intolérance au glucose vers un DS peut être retardée par des modifications du mode de vie chez environ 50 % des personnes. L'effet de l'intervention se maintient après que les conseils sur le mode de vie ont cessé.

L'évolution d'une intolérance au glucose vers un DS peut être retardée par un traitement médicamenteux (inhibiteurs de l'alpha-glucosidase, metformine, glitazones, insuline, sartans), cela tant que le médicament est pris.

Évaluation du risque cardiovasculaire individuel

>>> Facteurs de risque classiques (antécédents familiaux, mode de vie, tabagisme, hypertension artérielle, dyslipidémie).

>>> Statut glycémique.

>>> Maladie macrovasculaire (coronnaire, cérébrale, périphérique, insuffisance cardiaque).

>>> Maladie microvasculaire (rétinopathie, néphropathie, neuropathie).

>>> Arythmie, en particulier FA.

Prise en charge multifactorielle du risque cardiovasculaire

>>> Éducation et responsabilisation du patient.

>>> Conseils sur le mode de vie.

>>> Arrêt du tabagisme.

>>> Traitement personnalisé de la tension artérielle, des lipides, du glucose et du risque thrombotique.

Intervention sur le mode de vie

>>> Consommation quotidienne de fruits et de légumes.

>>> Augmentation de la consommation de fibres alimentaires.

>>> Consommation modérée de carbohydrates simples.

>>> Réduction de la consommation totale de graisses alimentaires.

>>> Remplacement des graisses saturées par des graisses mono- ou polyinsaturées.

>>> Activité physique ≥ 30 min/j ou ≥ 150 min/semaine.

>>> Réduction du poids ≥ 5 % si l'IMC est ≥ 25 kg/m².

>>> Consommation d'alcool modérée.

Cibles pour la prévention des maladies cardiovasculaires

>>> TA < 140/85 mmHg.

>>> Cholestérol des LDL < 1,8 mmol/L (< 0,7 g/L).

>>> HbA1c < 7 % (< 53 mmol/mol).

Prise en charge médicale multifactorielle

Une association de médicaments anti-hypertenseurs est souvent nécessaire pour contrôler la tension artérielle; un médicament bloqueur du système rénine-angiotensine-aldostérone doit faire partie du traitement.

Le contrôle lipidique est basé sur les statines.

Un traitement antiagrégant plaquettaire est recommandé pour la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires (MCV).

Une association de médicaments diminuant la glycémie est souvent nécessaire pour contrôler la glycémie; la metformine doit être envisagée comme traitement de première intention, notamment chez les sujets en surpoids ou obèses.

Options de revascularisation

>>> Syndrome coronaire aigu : coronarographie précoce et revascularisation de la lésion coupable.

>>> Coronaropathie stable : des pontages coronaires sont préférables si la zone myocardique à risque est étendue (atteinte pluritronculaire, lésions coronaires complexes); une angioplastie avec stent actif peut être faite pour le contrôle des symptômes en cas d'atteinte mono ou bitronculaire.

>>> Artériopathie périphérique : une ischémie critique d'un membre et une atteinte carotide symptomatique doivent être revascularisées.

Insuffisance cardiaque

Le DS de type 2 est un facteur de risque majeur de développement d'une insuffisance cardiaque. L'association d'un DS et d'une insuffisance cardiaque entraîne une mortalité 12 fois supérieure à celle du DS isolé.

La prise en charge pharmacologique inclut l'association d'inhibiteurs du système rénine-angiotensine-aldostérone, de bêtabloquants et de diurétiques. L'approche non pharmacologique doit être envisagée comme chez les patients non diabétiques.

Stratégies multidisciplinaires

Une prise en charge complète des patients diabétiques nécessite souvent la collaboration de spécialistes en cardiologie, en diabétologie et en soins primaires, et d'autres spécialités comme la chirurgie, l'ophtalmologie, la néphrologie, la psychiatrie. Infirmiers, diététiciens, podologues et kinésithérapeutes sont des collaborateurs importants.

Zones d'incertitude

Elles sont nombreuses :

- il y a besoin de biomarqueurs et de stratégies diagnostiques pour la détection précoce d'une coronaropathie chez les sujets asymptomatiques. L'évolution cardiovasculaire à long terme avec la plupart des médicaments qui abaissent la glycémie n'est pas connue. Les cibles de tension artérielle optimale ne sont pas connues;
- les effets secondaires métaboliques des bêtabloquants et des diurétiques sont-ils pertinents cliniquement ?

Comment a été déterminé le bénéfice de l'anticoagulation orale dans la fibrillation atriale ? Quel est l'index thérapeutique des anticoagulants oraux ?

RÉSUMÉ : Contrairement à une croyance établie, liée au fait de l'ancienneté de leur utilisation empirique, nous ne savons que depuis seulement 20 ans que les AVK sont bénéfiques dans la prise en charge de la fibrillation atriale. Plus encore, nous ne connaissons leur dose optimale que depuis les années 2000. Cet article passe en revue les grandes dates, grandes études et grandes notions ayant permis de connaître l'apport des anticoagulants dans la prise en charge de la fibrillation atriale.



→ **F. DIÉVERT**
Clinique Villette, DUNKERQUE.

Historique

Si, en 2014, il est clairement établi que, dans la prise en charge de la fibrillation atriale non valvulaire (FANV), le traitement anticoagulant apporte un bénéfice clinique à la plupart des patients et n'a pas d'indication justifiée chez certains et si, pour certains médecins, il s'agit d'une évidence ancienne, il n'en a pas toujours été ainsi. En effet, pendant longtemps, la fibrillation atriale (FA) a été envisagée comme étant soit à l'origine de palpitations et donc comme étant un désagrément fonctionnel, soit comme une complication aggravant une insuffisance cardiaque.

C'est essentiellement à partir des années 1980 que plusieurs études ont montré que la FANV était associée à une augmentation du risque d'événements thrombo-emboliques, notamment cérébraux. Ainsi, dans deux travaux issus de l'étude prospective de Framingham, il a été montré que :

- une FA était constatée dans 35 % des cas d'accidents vasculaires cérébraux (AVC) des sujets de plus de 80 ans [1] ;

- le risque d'AVC était multiplié par 5 en présence d'une FA ;
- et enfin que les AVC ischémiques associés à une FA sont plus sévères que ceux sans FA associée [2].

Toutefois, la relation de cause à effet entre FA et AVC était encore contestée et considérée par certains uniquement comme un marqueur de l'âge ou d'anomalies cardiovasculaires associées [3, 4].

C'est en démontrant que les anticoagulants peuvent diminuer le risque embolique, et notamment le risque d'AVC ischémique, qu'il a été établi que la FA est bien, par elle-même, la cause de l'augmentation du risque d'AVC. Cette preuve du bénéfice des anticoagulants n'a été fournie que dans les années 1980-1990 par une série d'essais thérapeutiques contrôlés dont l'objectif était d'évaluer si les anticoagulants alors disponibles, les antagonistes de la vitamine K (AVK), pouvaient diminuer le risque embolique et si ce bénéfice clinique contrebalançait le risque hémorragique qu'ils induisaient.

MISE AU POINT Thérapeutique

Les présupposés de ces études sont résumés dans le rationnel de leurs protocoles. C'est le cas de l'étude SPAF publiée en 1990 [5] et dont le rationnel reposait sur les 3 points suivants :

- la présence d'une FANV est associée à un risque accru d'AVC;
- pour la plupart des auteurs, sinon pour tous, la survenue d'un AVC chez les patients ayant une FANV est due à une embolie résultant de la migration d'un thrombus formé dans l'oreillette et plus particulièrement dans l'auricule gauche;
- de ce fait, la prévention du thrombus par un anticoagulant doit être bénéfique. Et ainsi, sans que ce bénéfice ne soit prouvé, certains médecins utilisent et

recommandent les anticoagulants – en l'occurrence les AVK – pour réduire le risque embolique, alors que d'autres mettent surtout en avant le risque hémorragique propre à ces médicaments face à un bénéfice encore hypothétique et préfèrent prescrire de l'aspirine, voire pas d'antithrombotiques.

En 1990, les données cliniques disponibles concernant l'apport des anticoagulants dans la prise en charge de la FANV étaient d'ailleurs relativement pauvres :
– il avait été certes constaté dans des registres que l'incidence des AVC était moindre chez les patients sous AVK que chez ceux sans AVK, mais le risque

d'AVC de base était-il le même dans les groupes comparés ?

– si un premier essai contrôlé publié en 1989 avait montré un bénéfice significatif de l'anticoagulation, une proportion importante (38 %) de patients assignés au groupe sous anticoagulant avaient dû arrêter le traitement et n'avaient donc pas été pris en compte dans l'analyse des résultats.

Les 24 années qui ont suivi ont permis de répondre aux 5 questions de pratique clinique qui font l'objet de cet article qui ne traite que de l'apport des anticoagulants – et non de celui éventuel des anti-agrégants plaquettaires – dans la prise en charge de la FANV.

Question 1 : Chez les patients ayant une FANV, le traitement anticoagulant a-t-il un bénéfice clinique qui dépasse son risque ?

1. Les études

Entre 1989 et 1993, les résultats de 6 essais thérapeutiques contrôlés évaluant les AVK chez 2 900 patients ayant une FANV ont été publiés [4, 5].

Ces études avaient des différences notables parmi lesquelles :

- les cibles d'INR : l'INR à atteindre sous AVK variait selon les études de "1,4-2,8" à "2,8-4,2" ;
- le type d'événement pris en compte dans le critère primaire : il allait de l'incidence des seuls AVC ischémiques à la somme des AVC ischémiques, hémorragiques et des embolies systémiques ;
- le type de patients enrôlés : par exemple de 3 à 100 % de patients ayant déjà eu un AVC ;
- l'incidence annuelle des événements du critère primaire dans les groupes contrôles : 3,0 à 16,5 % ;
- l'incidence annuelle des AVC dans les groupes contrôles : 3,0 à 12,3 % ;

- l'incidence annuelle des hémorragies majeures dans les groupes contrôles : 0 à 1,6 % ;
- la durée des études : 1,2 à 2,7 ans ;
- le type d'étude : 4 avaient un groupe contrôle sous placebo (AFASAK-1, SPAF-1, SPINAF et EAFT), 2 des groupes contrôles sans traitement antithrombotique et/ou placebo (BAATAF, CAFA) et seules 2 études ont été effectuées en double aveugle (SPINAF et CAFA) ;
- les critères retenus pour définir les hémorragies ;
- enfin, l'étude BAATAF avait comme particularité que le groupe contrôle pouvait choisir de prendre ou non de l'aspirine et 46 % des patients du groupe contrôle ont ainsi reçu de l'aspirine.

Par ailleurs, toutes ces études ont évalué la warfarine sauf une, l'étude SPINAF, qui a évalué l'effet de la phenprocoumone et de l'acénocoumarol.

2. Leurs résultats

Les résultats de ces études ont fait l'objet de plusieurs méta-analyses dont la principale a été publiée en 2007 [6] et a démontré que les AVK permettent une réduction relative du risque d'AVC de 64 % (IC 95 % : 49 à 74).

Le nombre d'hémorragies intracrâniennes observées a été faible (6 dans les groupes traités et 3 dans les groupes contrôles) ne permettant pas une évaluation précise de l'effet du traitement sur ce critère. Le nombre d'hémorragies majeures a été de 31 dans les groupes traités et de 17 dans les groupes contrôles, soit une augmentation relative du risque de 66 %, non significative et avec un intervalle de confiance à 95 % très large (-18 à +235).

Enfin, la mortalité totale a été significativement réduite sous AVK de 26 % (IC 95 % : 3 à 43 ; 110 vs 143 décès),

donnée rendant compte du bénéfice clinique net du traitement.

3. Effet des faibles doses d'AVK

Afin de juger s'il était possible d'obtenir un résultat comparable en termes d'efficacité sur la prévention du risque embolique mais avec un risque hémorragique moindre, quelques études [7] ont évalué les effets des AVK à faibles doses (cible d'INR entre 1,2 et 1,5), éventuellement associées à de l'aspirine, soit contre un groupe contrôle sans traitement antithrombotique, soit contre un AVK à des doses permettant d'obtenir un INR au moins égal à 2. Dans les études *versus* absence d'anti-

thrombotique, aucun bénéfice clinique n'a été mis en évidence alors que dans celles conduites chez des patients recevant des AVK à dose supérieure, un bénéfice plus important sur les événements emboliques a été démontré avec les fortes doses comparativement à celui enregistré pour les faibles doses d'AVK.

4. Perspectives

On retiendra donc de ces 6 études de référence :
– que la validation et la quantification précise du bénéfice des AVK est récente : 1993 pour la dernière étude disponible, 2007 pour la méta-analyse de référence. Jusque dans les années 1990, leur uti-

lisation dans la FANV reposait sur des bases empiriques ;

– que les valeurs proposées comme cible d'INR dans les essais d'évaluation étaient très larges, allant de 1,4 à 4,8 ;

– que les essais contrôlés n'ont pas permis une évaluation précise du risque d'hémorragies intracrâniennes.

Réponse 1 : La synthèse de 6 essais thérapeutiques contrôlés ayant évalué des AVK dans la prise en charge de la FANV montre que ces traitements diminuent significativement le risque d'AVC et la mortalité totale. Des questions restent en suspens, en particulier sur la valeur des INR cibles et le risque d'hémorragies intracrâniennes.

Question 2 : Chez quels patients ayant une FANV le rapport bénéfice/risque des anticoagulants est-il favorable ?

1. Prédire le risque embolique et le risque hémorragique

Les risques emboliques et hémorragiques n'étant pas équivalents chez les patients ayant une FANV [8], le meilleur rapport bénéfice/risque du traitement anticoagulant sera théoriquement observé chez les patients ayant un risque embolique élevé et un risque hémorragique faible et il n'y a théoriquement pas d'indication de ce traitement chez les patients dont le risque hémorragique est élevé et le risque embolique faible. De nombreux marqueurs de risque embolique et hémorragique ont été identifiés et diversement associés dans des scores d'évaluation depuis 1994 et leurs valeurs prédictives ont été comparées [9, 10]. Il est apparu qu'en termes de prédictibilité du risque embolique le score CHA₂DS₂-VASc était le plus discriminant et que les scores HAS-BLED et HEMORR₂HAGES étaient équivalents pour la prédiction du risque hémorragique sous anticoagulant oral [10].

2. Les scores de risque

Une incidence de risque d'AVC a pu être ainsi déterminée en appliquant un score de risque – CHADS₂ et CHA₂DS₂-VASc (**tableaux I et II**) – et 3 sous-groupes de patients ont été définis en fonction de

leur niveau de risque embolique : faible, intermédiaire ou élevé. En se basant sur cette catégorisation, un mode opératoire relativement simple a pu être proposé comme dans les recommandations internationales de 2006 : anticoagulant en cas de risque élevé, aspirine en cas de

<p>CHADS₂ est un acronyme dont chaque lettre est l'initiale du nom anglais d'un marqueur de risque d'AVC chez les patients ayant une FANV :</p> <ul style="list-style-type: none"> ● C pour insuffisance cardiaque (CHF en anglais) ● H pour HTA ● A pour âge ≥ 75 ans ● D pour diabète ● S pour antécédent embolique, systémique, cérébral constitué ou transitoire (<i>Stroke</i> en anglais). 	<p>À chaque critère est affecté 1 point lorsqu'il est présent sauf au S auquel est affecté 2 points. Le niveau de score CHADS₂ est donc compris entre 0 et 6.</p>	Valeur du score CHADS ₂	Risque annuel d'hospitalisation pour AVC
		0	1,2 %
		1	2,8 %
		2	3,6 %
		3	6,4 %
		4	8,0 %
		5	7,7 %
6	44 %		

TABEAU I : Le score CHADS₂ en bref.

MISE AU POINT Thérapeutique

Score CHA ₂ DS ₂ -VASc	Nombre de patients	Nombre d'événements thrombo-emboliques	Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques	Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques ajustée à l'utilisation d'aspirine
0	103	0	0 %	0 %
1	162	1	0,6 %	0,7 %
2	184	3	1,6 %	1,9 %
3	203	8	3,9 %	4,7 %
4	208	4	1,9 %	2,3 %
5	95	3	3,2 %	3,9 %
6	57	2	3,6 %	4,5 %
7	25	2	8,0 %	10,1 %
8	9	1	11,1 %	14,1 %
9	1	1	100 %	100 %
Total	1084	25	Valeur de p pour la tendance : 0,003	

TABLEAU II : Incidence annuelle des événements thrombo-emboliques dans une cohorte européenne de 1084 patients en fonction de la valeur du score CHA₂DS₂-VASc (d'après : *Chest*, 2010;137;263-272).

risque faible, choix ouvert entre aspirine ou anticoagulant en cas de risque intermédiaire [11].

Mais, depuis ces recommandations, deux nouvelles données ont remis en cause ce schéma :

- la première a été une remise en cause de l'intérêt de l'aspirine chez ces patients ayant une fibrillation atriale non valvulaire pour laquelle il est apparu que, tout en faisant courir un risque hémorragique équivalent à celui des AVK, elle ne semblait pas apporter de bénéfice clinique [12, 13] ;

- la deuxième a été une remise en cause de la valeur du score CHADS₂ [9, 10, 14] pour deux raisons principales : l'une est théorique et rappelle le manque de précision de ce score établi à partir d'une population de faible taille, l'autre est la conséquence de son évaluation chez des patients recevant des anticoagulants chez lesquels la valeur prédictive s'est révélée seulement intermédiaire (C-statistic de l'ordre de 0,6). C'est à la suite de cette remise en question que le score CHA₂DS₂-VASc, dont la valeur prédictive est supérieure, a été proposé pour l'évaluation du risque embolique dans les recommandations de la Société Européenne de Cardiologie de 2010 [15].

3. Évaluation du type de patient justifiant d'un traitement anticoagulant

En disposant des marqueurs et de scores de risque, il a été possible de définir, dans des registres et/ou des essais thérapeutiques contrôlés, des sous-groupes afin d'évaluer le rapport bénéfice/risque des anticoagulants [16]. Ainsi, par exemple [7], il a pu être calculé que chez les patients à faible risque embo-

lique (CHADS₂ = 0), et par rapport à l'absence de traitement antithrombotique, traiter 1000 patients par un AVK permettait d'éviter 5 AVC non fatals mais induisait 8 hémorragies majeures non fatales extracrâniennes. Ces patients ne justifient donc pas de traitement anticoagulant.

Dans une étude publiée en 2009, les auteurs ont calculé le bénéfice clinique net des AVK en fonction de la valeur du score CHADS₂ chez 13 559 patients recevant des AVK [16]. Ce bénéfice clinique net a été défini comme le taux annuel d'AVC ischémiques et d'embolies systémiques prévenu par la warfarine minoré des hémorragies intracrâniennes attribuables à l'AVK, elles-mêmes pondérées d'un facteur 1,5 car ces hémorragies ont un impact clinique particulièrement important. Cette étude a montré que les AVK procuraient un bénéfice clinique net pour un score au moins égal à 2, mais pas pour des scores inférieurs (**fig. 1**).

Selon ce type d'approche, les recommandations européennes de 2010 [15] suggèrent un traitement anticoagulant oral chez tous les patients ayant une FANV, à l'exception de ceux à très faible risque c'est-à-dire ceux ayant un score

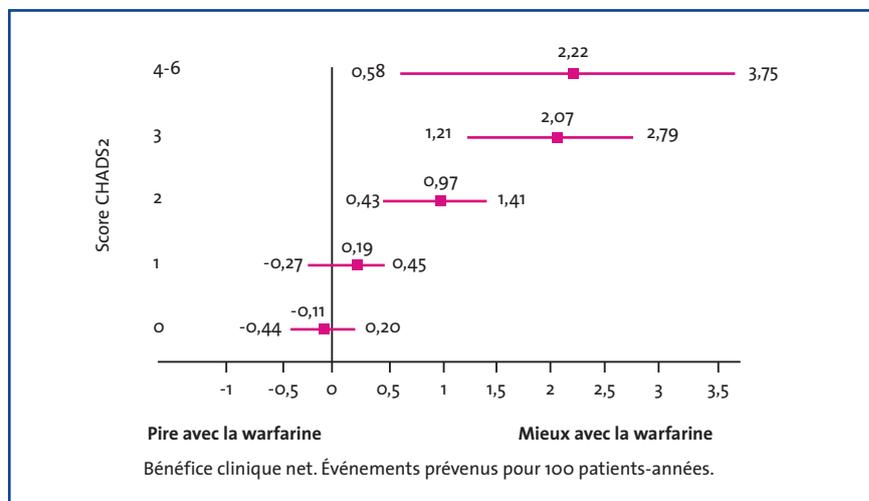


Fig. 1 : Bénéfice clinique net des AVK en fonction du score CHADS₂ pour 1000 patients-année. Les hémorragies intracrâniennes sont pondérées d'un facteur 1,5.

de risque embolique CHA_2DS_2-VASc égal à 0 ou 1, c'est-à-dire les patients de moins de 65 ans sans cardiopathie. Dans tous les cas, la décision de prescrire ou non un anticoagulant oral doit être fondée sur une évaluation du rapport bénéfice/risque.

4. Perspectives

La détermination du type de patient ayant un rapport bénéfice/risque favorable sous anticoagulant est un processus d'élaboration relativement récent et qui évolue. Elle a été permise par la quantification de l'effet thérapeutique des anticoagulants et la recherche de marqueurs de risque embolique et hémorragique. Afin d'améliorer cette

détermination, il est utile de disposer de plus de données provenant d'essais thérapeutiques contrôlés et de poursuivre la recherche de marqueurs de risque embolique et hémorragique fiables, précis et facilement utilisables.

Les scores proposés pour la pratique clinique évolueront probablement en intégrant de nouveaux marqueurs (comme par exemple et peut-être la fonction rénale) ou des marqueurs différents. De même, il est possible que le mode de calcul du rapport bénéfice/risque évoluera en fonction des critères pris en compte et de la pondération qui sera apportée à chacun de ces critères.

Plus encore, il est possible que la valeur prédictive des scores de risque

ne soit pas équivalente selon que le patient reçoive ou non un antithrombotique et selon le type d'antithrombotique.

Bien qu'encore non optimales, les données acquises lors des 20 dernières années ont permis de proposer des recommandations pouvant guider de façon relativement fiable la prescription des anticoagulants chez les patients ayant une FANV.

Réponse 2 : Chez les patients ayant une FANV et à haut risque embolique, c'est-à-dire ceux dont le score CHA_2DS_2-VASc est au moins égal à 2, le bénéfice/risque des anticoagulants est optimale. Le risque hémorragique doit être régulièrement réévalué.

Question 3 : Quelle est la valeur optimale d'une anticoagulation par AVK chez les patients ayant une FANV ?

1. La question

Comme rappelé plus haut, de faibles doses d'AVK (INR compris entre 1,2 et 1,5) n'apportent pas de bénéfice en termes de prévention des AVC. De fortes doses d'AVK permettent-elles d'obtenir un bénéfice et un rapport bénéfice/risque plus élevé que l'utilisation de doses "intermédiaires" ?

2. Le travail essentiel

Le travail de référence ayant permis d'évaluer la dose optimale d'AVK à utiliser dans la FANV a été publié en 2003 [17]. Cette étude a évalué, chez 13 559 patients ayant une FANV et soit pas de traitement antithrombotique, soit de l'aspirine, soit un AVK, l'incidence des AVC ischémiques et des hémorragies intracranéennes en fonction des valeurs d'INR.

L'analyse des résultats montre que :

- l'incidence des AVC ischémiques diminue progressivement depuis des INR compris entre moins de 1,5 et moins de 2 pour être au plus bas entre 2,0 et 2,5, se stabiliser entre 2,5 et 3,9 et augmenter de nouveau au-delà de 3,9 ;
- l'incidence des hémorragies intracranéennes est faible et relativement stable pour des INR allant de moins de 1,5 à 3,9, elle augmente ensuite de façon quasi exponentielle.

3. Le même travail puissance 6

En reprenant une même méthode, mais à partir de 19 études (dont celle de 2003) et donc d'une base de données de 80 713 patients, une méta-analyse publiée en 2008 a permis de préciser plus encore la zone d'INR garantissant le meilleur rapport béné-

fice/risque des AVK [18]. L'incidence, en valeur absolue, des événements hémorragiques et thrombo-emboliques a été calculée en fonction de différentes zones d'INR. Puis, elle a été calculée en valeur relative en prenant comme référence la zone d'INR de 2 à 3.

Ce travail a démontré que la zone optimale d'INR est plus étroite que celle envisagée à l'issue du travail de 2003 et qu'elle est comprise entre 2 et 3 car c'est dans cette zone que l'incidence de tous les événements est la plus faible (tableau III et fig. 2 et 3)

Avec une puissance supplémentaire par rapport au travail de référence publié en 2003, cette méta-analyse de 2009 devient la nouvelle référence en montrant que la zone optimale d'INR est comprise entre 2 et 3.

MISE AU POINT Thérapeutique

Pronostic	INR. Risque d'événements			
	< 2	2-3	3-5	> 5
Événements hémorragiques				
Risque relatif (IC 95 %)	1,1 (0,7-1,7)	1,0 (réf.)	2,7 (1,8-3,9)	21,8 (12,1-39,4)
Risque absolu (IC 95 %)	1,5 (0,7-3,0)	1,4 (0,9-2,3)	3,7 (2,2-6,3)	30,1 (14,9-60,9)
Événements thrombo-emboliques				
Risque relatif (IC 95 %)	3,5 (2,8-4,4)	1,0 (réf.)	0,9 (0,6-1,3)	2,6 (1,3-5,1)
Risque absolu (IC 95 %)	8,1 (4,3-15,1)	2,4 (1,2-4,9)	2,7 (1,2-6,2)	7,3 (3,9-13,6)
Événements hémorragiques et thrombo-emboliques				
Risque relatif (IC 95 %)	2,4 (1,9-3,1)	1,0 (réf.)	1,8 (1,2-2,6)	11,9 (6,0-23,4)
Risque absolu (IC 95 %)	5,1 (2,9-8,9)	2,5 (1,2-5,2)	5,0 (2,1-11,7)	62,0 (21,8-175,7)

TABLEAU III : Incidences relative et absolue des événements hémorragiques et thrombo-emboliques en fonction de la valeur de l'INR.

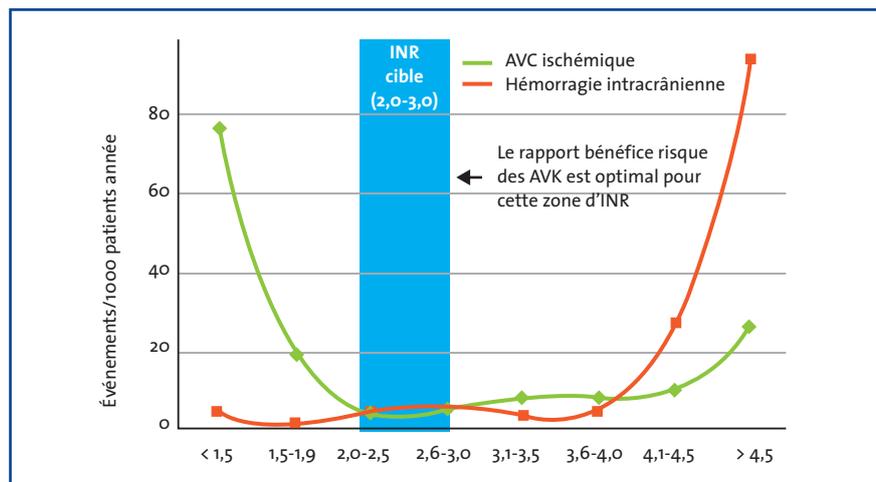


FIG. 2 : Valeur de l'INR lors de la survenue d'un AVC ischémique ou d'une hémorragie intracrânienne.

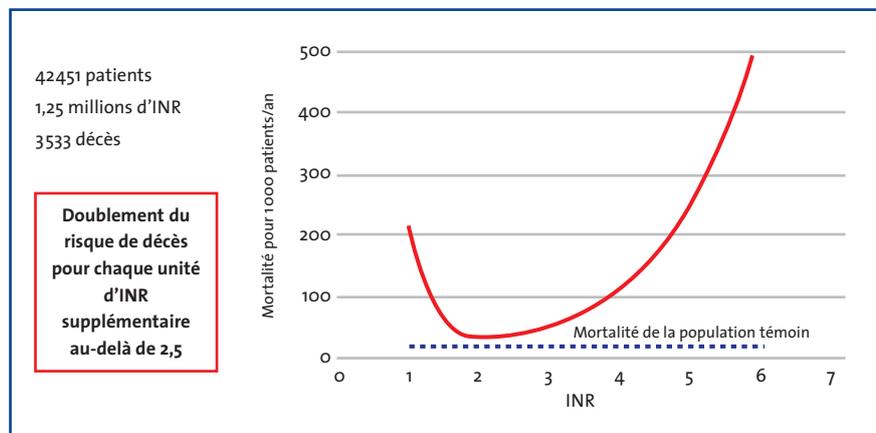


FIG. 3 : Risque de mortalité en fonction des différents niveaux d'anticoagulation. D'après Oden A *et al.* *BMJ*, 2002;325:1073-1075.

4. Le temps passé dans la zone d'INR comprise entre 2 et 3

À partir de cette nouvelle référence, des essais complémentaires ont montré que le rapport bénéfice/risque optimal du traitement par AVK est dépendant du temps passé dans cette zone d'INR [19, 20].

Ainsi, dans une étude [19] ayant regroupé les données individuelles de 3 587 patients ayant reçu un AVK dans le cadre de deux essais thérapeutiques contrôlés (les études SPORTIF III et V), l'incidence des décès, des hémorragies et des AVC a été calculée en fonction du temps passé dans la zone cible d'INR, appelé en anglais TTR pour "Time in Therapeutic Range", avec un suivi moyen de 16,6 mois.

Les patients ont été divisés en 3 groupes : TTR élevé (supérieur à 75 %) assimilé à une bonne qualité de traitement, TTR intermédiaire (compris entre 60 et 75 %) assimilé à une qualité intermédiaire de traitement et TTR faible (inférieur à 60 %) considéré comme un traitement non optimal. Dans cette étude, l'incidence des événements sous AVK était dépendante de la qualité du TTR : ainsi, pour les AVC, les incidences annuelles étaient de 2,10 % en cas de TTR bas, de 1,34 % en cas de TTR intermédiaire et de 1,07 % en cas de TTR élevé. Pour la mortalité totale, les incidences en fonction des mêmes TTR étaient respectivement de 4,20 %, 1,84 % et 1,69 % et, pour les hémorragies majeures, de 3,85 %, 1,96 % et 1,58 %.

Ce résultat montre que le rapport bénéfice/risque des AVK est donc dépendant du temps passé dans la zone thérapeutique. Sa valeur a été renforcée par une méta-analyse ayant évalué la relation entre le temps passé dans la zone thérapeutique et l'incidence des hémorragies majeures et des événements thrombo-emboliques telles qu'elles ont pu être

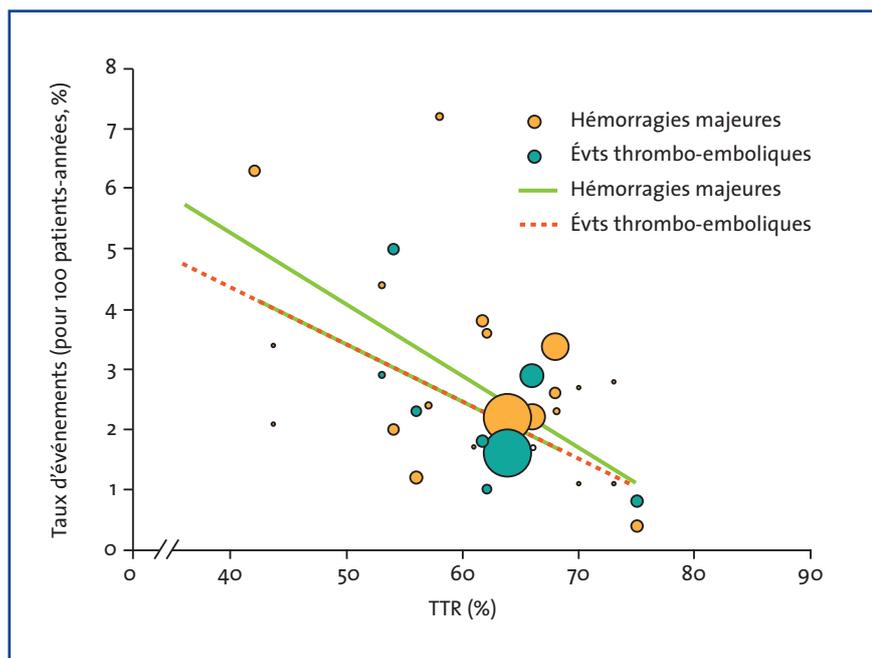


FIG. 4 : Relation entre le TTR et l'incidence (en % par année) des hémorragies majeures et des événements emboliques chez les patients traités par AVK (d'après [20]).

déterminées dans 47 études [20]. Cette méta-analyse a montré :

- que dans la plupart des études d'anticoagulation dans la FA, le TTR est très variable allant de 29 à 75 % ;
- qu'il y a une relation linéaire entre la valeur du TTR et l'incidence des événements ischémiques et des hémorragies

telle que pour toute augmentation de 7 % du TTR, le risque hémorragique diminue de 1 pour 100 patients par an et que, pour toute augmentation de 12 % du TTR, le risque embolique diminue de 1 pour 100 patients par an (**fig. 4**) ;

- que le TTR optimal devrait être d'au moins 70 %.

5. Perspectives

Il est intéressant d'analyser le résultat de cette méta-analyse dans le contexte d'une autre méta-analyse ayant évalué le TTR moyen dans 8 études de cohortes et 22 237 patients traités par AVK [21]. Les patients de ces cohortes pouvaient être suivis dans des cliniques d'anticoagulation (31 % des cas) ou par leur médecin généraliste (69 % des cas). Le temps passé dans la zone thérapeutique d'INR (2 à 3) a été calculé à 55 % en moyenne (63 % en cas de suivi par une clinique d'anticoagulation et 51 % en cas de suivi en soins usuels). **En d'autres termes, pendant 45 % du temps, les patients sous AVK ne sont pas dans la zone thérapeutique. Il est donc possible de conclure que les AVK ont un index thérapeutique étroit à double titre : la zone optimale d'INR garantissant le meilleur rapport bénéfice/risque et la difficulté à rester dans cette zone.**

Réponse 3 : La zone thérapeutique permettant un rapport bénéfice/risque optimal des AVK dans la prise en charge de la FANV est relativement étroite et correspond à l'utilisation d'une posologie permettant d'obtenir un INR entre 2 et 3. Le rapport bénéfice/risque des AVK est dépendant du temps passé dans cette zone d'INR.

Question 4 : De nouveaux anticoagulants peuvent-ils être non inférieurs, voire supérieurs, aux AVK chez les patients ayant une FANV ?

1. L'évaluation des anticoagulants oraux directs

Plusieurs anticoagulants oraux ont été développés lors de ces 20 dernières années, et 5 d'entre eux ont franchi le stade de l'évaluation clinique à large échelle dans la FANV. Le développement de la première molécule évaluée

a été interrompu en 2006, du fait d'effets indésirables graves hépatiques après qu'une étude (SPORTIF V) eut toutefois montré qu'elle n'était pas inférieure à la warfarine pour réduire les événements emboliques. Depuis l'arrêt du développement de cette molécule, quatre molécules, dénommées nouveaux anticoagulants oraux (NACOs) ou anti-

coagulants oraux directs (AODs), ont été évaluées dans des essais thérapeutiques les comparant aux AVK [22, 23]. Ces études ont des similitudes parmi lesquelles :

- inclusion d'un groupe contrôle traité par warfarine avec une dose devant permettre d'obtenir et de maintenir un INR entre 2 et 3 ;

MISE AU POINT Thérapeutique

POINTS FORTS

- ➔ L'utilisation des AVK dans la FANV a longtemps été faite sans que la preuve de leur efficacité et/ou de leur rapport bénéfice/risque favorable ne soit disponible.
- ➔ Le bénéfice clinique des AVK dans la prise en charge de la FANV n'a, de fait, été affirmé que dans le début des années 1990 et a été quantifié avec précision par une méta-analyse de 2007 qui a montré qu'ils réduisent le risque d'AVC de 64 %.
- ➔ La dose offrant le meilleur rapport bénéfice/risque n'a été précisée qu'en 2008 par une méta-analyse puissante montrant que la dose optimale est celle permettant d'obtenir un INR compris entre 2 et 3.
- ➔ Le type de patients en tirant le plus grand rapport bénéfice/risque n'a été précisé que depuis la décennie 2000 avec la création de scores de risque embolique et hémorragique.
- ➔ Le bénéfice des AVK est directement corrélé au temps passé dans la zone d'efficacité optimale.
- ➔ Pris dans leur ensemble selon une méta-analyse de 2014 et par rapport aux AVK, les anticoagulants oraux directs réduisent significativement le risque d'AVC et d'embolie systémique, essentiellement par une importante réduction des AVC hémorragiques.

– évaluation d'un même critère primaire associant les AVC et les embolies systémiques;
– évaluation en premier critère de la non infériorité en termes d'efficacité, et de la supériorité uniquement en cas de démonstration d'une non infériorité.

Elles ont aussi des différences parmi lesquelles :

- certaines ont été effectuées en ouvert, d'autres en double aveugle ;
- les définitions des hémorragies ont été différentes selon les études ;
- les critères définissant la population retenue pour évaluer la non infériorité sur le critère primaire ont été différents (intention de traiter, intention de traiter modifiée, per protocole...);
- le niveau de risque d'événements des patients n'était pas similaire selon les études ;

– les schémas posologiques des AODs étaient différents : monoprise ou biprise quotidienne, dose fixe tout au long de l'étude ou adaptable préalablement et/ou en cours d'étude.

2. Les résultats de l'évaluation

Toutes les études prises individuellement ont été positives sur leur critère primaire montrant ainsi que les AODs ne sont pas inférieurs à la warfarine, quel que soit le schéma posologique évalué. Certaines études ont aussi pu montrer une supériorité.

Plusieurs méta-analyses ont été publiées à partir des résultats de ces études, et au moins une a pris en compte les résultats des quatre essais ayant comparé des AODs à des AVK [22]. Cette méta-analyse a permis de

quantifier l'effet respectif des AODs considérés dans leur ensemble par rapport aux AVK. Les quatre essais disponibles ont inclus 71 683 patients dont 42 411 sous AODs et 29 272 sous warfarine. D'après cette méta-analyse, et par rapport aux AVK :

>>> **En termes d'efficacité**, les AODs réduisent significativement le risque d'AVC et d'événements emboliques de 19 % (RR: 0,81; IC 95 % : 0,73-0,91; $p < 0,0001$), essentiellement par une réduction des AVC hémorragiques (RR: 0,49; IC 95 % : 0,38-0,64; $p < 0,0001$);

>>> **En termes de sécurité**, l'effet sur les événements hémorragiques est variable selon l'événement considéré et selon la qualité du traitement par warfarine, donc selon le TTR. Ainsi, les AODs :
– réduisent significativement le risque d'hémorragie intracrânienne de 52 % (RR: 0,48; IC 95 % : 0,39-0,59; $p < 0,0001$);
– augmentent significativement le risque d'hémorragie digestive de 25 % (RR: 1,25; IC 95 % : 1,01-1,55; $p = 0,04$);
– réduisent significativement le risque d'hémorragies majeures de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,59-0,81) lorsque la qualité de l'anticoagulation n'est pas optimale sous AVK (TTR inférieur à 66 %) et ne modifient pas significativement le risque d'hémorragies majeures (RR: 0,93; IC 95 % : 0,76-1,13; $p = 0,022$ pour l'interaction) lorsque le TTR est au moins de 66 %.

>>> **En termes de bénéfice clinique net** (critères secondaires des études), les AODs réduisent significativement la mortalité totale de 10 % (RR: 0,90; IC 95 % : 0,85-0,95; $p = 0,003$).

Réponse 4 : Considérés dans leur ensemble, les AODs réduisent significativement les événements emboliques et la mortalité totale par rapport aux AVK. Par ailleurs, ils réduisent significativement le risque d'hémorragies majeures de 31 % (RR: 0,69; IC 95 % : 0,59-0,81).

La Commission de la Transparence a situé les AODs en 1^{re} ou 2^e intention.

Le choix de l'anticoagulant sera fait au cas par cas, en fonction des facteurs suivants : âge, poids, fonction rénale, qualité prévisible de l'observance, souhait du patient après information adaptée, etc. [1].

La prescription des AODs peut notamment être envisagée [1] :

- chez les patients sous AVK, mais pour lesquels le maintien de l'INR dans la zone cible (entre 2 et 3) n'est pas habituellement assuré malgré une observance correcte [1];
- ou chez les patients chez lesquels les AVK sont contre-indiqués ou mal tolérés, qui ne peuvent pas les prendre ou qui acceptent mal les contraintes liées à la surveillance de l'INR [1].

Les complications des anticoagulants étant plus fréquentes chez les sujets âgés et chez les sujets ayant une insuffisance rénale, il faut être particulièrement prudent dans la prescription des anticoagulants oraux directs dans ces situations et respecter scrupuleusement les recommandations des Résumés des Caractéristiques du Produit (RCP) et de l'AMM de ces produits.

Avant toute prescription, se référer aux RCP et aux recommandations de bonnes pratiques.

Il n'existe, à l'heure actuelle, aucun argument scientifique pour remplacer un traitement par AVK efficace et bien toléré par un autre anticoagulant oral.

Les anticoagulants oraux directs ne nécessitent pas, contrairement aux AVK, de surveillance biologique [2]. Il n'y a donc pas lieu de réaliser des INR ou tout autre test biologique régulièrement [2]. Les tests d'hémostase classiques (TP pour taux de prothrombine, TCA pour temps de céphaline activée) ou d'autres sont sensibles aux AODs. En revanche, ils ne sont pas adaptés à la surveillance de ces anticoagulants qui, en pratique clinique, ne requièrent pas de dosage. Pour cette raison, il est indispensable de prévenir les patients de la nécessité d'avertir tout professionnel de santé, y compris les biologistes, lors d'une prise de sang, des médicaments qu'ils prennent et tout particulièrement en ce qui concerne les anticoagulants. [2]. Dans certains cas particuliers, des dosages ont été développés afin de suivre l'efficacité de ces traitements ou leur surdosage. Ils restent d'interprétation difficile et leur utilisation est rarement nécessaire [2].

Néanmoins, comme avec tout traitement anticoagulant, les patients doivent faire l'objet d'une surveillance clinique particulière [3].

Bibliographie

1. Fiche Bon Usage du Médicament – Anticoagulants Oraux Non Antivitamines K – HAS – juillet 2013.
2. Q&A Anticoagulants et nouveaux anticoagulants – ANSM – Octobre 2013.
3. Vous et votre traitement anticoagulant. 2011. Comité de rédaction sous la présidence du Pr MM Samama : Conseil et comité scientifiques de la Ligue française contre la maladie veineuse thromboembolique et Comité scientifique du Groupe Interdisciplinaire Trousseau sur les Antithrombotiques. <http://www.gita-thrombose.org> (Consulté le 29/06/2012).

Question 5 : Quelle est la valeur optimale de l'anticoagulation avec les AODs chez les patients ayant une FANV ?

1. Les AODs

Les AODs sont des molécules dont l'effet pharmacodynamique est prévisible. Ils peuvent ainsi être prescrits à posologie fixe avec un effet anticoagulant prévisible et stable selon la dose, sans nécessité d'utiliser des tests de coagulation pour vérifier leur effet. Toutefois, leurs caractéristiques, différentes selon les molécules, rendent compte du fait que leurs concentrations plasmatiques peuvent être modifiées par certaines circonstances physiologiques, comme par exemple l'altération de la fonction rénale ou par certaines interactions médicamenteuses *via* des cytochromes ou la P-glycoprotéine.

2. La recherche de dose

La recherche des doses optimales des AODs a été réalisée par des études pharmacodynamiques permettant de prévoir leurs concentrations sériques, par l'évaluation de la relation entre ces concentrations et l'inhibition de facteurs de la coagulation permettant de déterminer les constantes d'inhibition et par l'évaluation de la relation entre concentrations et variations des tests de coagulation. Puis sont venues des études cliniques évaluant le risque hémorragique de différentes doses [24, 25]. Les études conduites dans la prévention de la maladie veineuse thromboembolique ont également

fourni un support pour envisager les posologies pouvant être évaluées à long terme chez des patients ayant une FANV.

3. La recherche de la zone thérapeutique optimale

Actuellement, la dose optimale proposée pour un AOD est celle qui a été évaluée dans les essais thérapeutiques spécifiques. L'analyse des données des essais thérapeutiques de grande ampleur et des registres permettront potentiellement de mieux évaluer la zone thérapeutique optimale des différents AODs.

MISE AU POINT Thérapeutique

Bien que non encore publiées, de telles informations sont déjà disponibles sur le site Internet de la FDA (*Food and Drug Administration*) aux États-Unis, dans les dossiers de demande d'enregistrement de certains AODs consultables librement. Ces données montrent que la relation liant la concentration sanguine d'un AOD à, d'une part, le risque

embolique et, d'autre part, le risque hémorragique est de même aspect que celle existant entre l'INR et les événements emboliques et hémorragiques, mais avec un index thérapeutique plus large : au-dessus d'une certaine concentration sérique, le risque embolique ne diminue plus, mais progressivement le risque hémorragique augmente, mais,

et c'est une donnée importante, **la zone de concentration sérique où les risques emboliques et hémorragiques sont minimaux est large.**

Réponse 5 : Les doses proposées dans les essais thérapeutiques ayant évalué les AODs ont donné lieu à des AMM validant leur utilisation.

En synthèse

Le fait que les AVK soient disponibles depuis les années 1950 laisse penser que les modalités de leur usage et leur profil de rapport bénéfice/risque était parfaitement évalué et connu de longue date dans la prise en charge de la FANV. En réalité, les données réellement pertinentes concernant leur utilisation dans la FANV n'ont été disponibles qu'à partir de la décennie 1990, et elles continuent d'être progressivement enrichies au fil de nouvelles études.

En 2014, il est ainsi possible de conclure que dans la prise en charge de la FANV :

- les AVK réduisent significativement le risque d'AVC ischémique ; leur bénéfice clinique net dépend du niveau de risque embolique du patient ; leur rapport bénéfice/risque est optimal lorsque l'INR est compris entre 2 et 3 et leur efficacité clinique est dépendante du temps passé dans cette zone de rapport bénéfice/risque optimale ;

- les AODs ne sont pas inférieurs aux AVK et la zone de concentration sérique où les risques emboliques et hémorragiques sont minimaux est relativement large ;

- les AODs réduisent significativement les risques d'hémorragies intracrâniennes par rapport aux AVK.

- que les patients soient traités par AVK ou par AODs, la surveillance clinique doit être régulière.

Information réalisée en collaboration avec les laboratoires Bayer HealthCare

Bibliographie

1. WOLF PA, ABBOTT RD, KANNEL WB. Atrial fibrillation: a major contributor to stroke in the elderly. The Framingham Study. *Arch Intern Med*, 1987;147:1561-1564.
2. LIN HJ, WOLF PA, KELLY-HAYES M *et al*. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke*, 1996;27:1760-1764.
3. PHILLIPS SJ. Is atrial fibrillation an independent risk factor for stroke? *Can J Neurol Sci*, 1990;17:163-168.
4. CHESEBRO JH, FUSTER V, HALPCRIN JL. Atrial fibrillation: Risk marker for stroke (editorial). *N Engl J Med*, 1990;323:1556-1558.
5. The Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Investigators. Design of a multicenter randomized trial for the Stroke Prevention in Atrial Fibrillation Study. *Stroke*, 1990;21:538-545.
6. HART RG, PEARCE LA, AGUILAR MI. Meta-analysis: Antithrombotic Therapy to Prevent Stroke in Patients Who Have Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Ann Intern Med*, 2007;146:857-867.
7. SINGER DE, ALBERS GW, DALEN JE *et al*. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation. *Chest*, 2008;133:546S-592S.
8. Stroke Risk in Atrial Fibrillation Working Group. Comparison of 12 risk stratification schemes to predict stroke in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Stroke*, 2008;39:1901-1910.
9. LIP GYH, NIEUWLAAT R, PISTERS R *et al*. Refining Clinical Risk Stratification for Predicting Stroke and Thromboembolism in Atrial Fibrillation Using a Novel Risk Factor-Based Approach. The Euro Heart Survey on Atrial Fibrillation. *Chest*, 2010;137:263-272.
10. FRIBERG L, ROSENQVIST M, LIP GYH. Evaluation of risk stratification schemes for ischaemic stroke and bleeding in 182 678 patients with atrial fibrillation: the Swedish Atrial Fibrillation cohort study. *European Heart Journal*, 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehq488
11. FUSTER V, RYDÉN LE, CANNOM DS *et al*. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 2006;114:e257-354.
12. MANT J, HOBBS FD, FLETCHER K *et al*. Warfarin versus aspirin for stroke prevention in an elderly community population with atrial fibrillation (the Birmingham Atrial Fibrillation Treatment of the Aged Study, BAFTA): a randomised controlled trial. *Lancet*, 2007;370:493-503.
13. SATO H, ISHIKAWA K, KITABATAKE A *et al*. Low-dose aspirin for prevention of stroke in low-risk patients with atrial fibrillation: Japan Atrial Fibrillation Stroke Trial. *Stroke*, 2006;37:447-451.
14. OLESEN JB, TORP-PEDERSEN C, HANSEN ML *et al*. The value of the CHA₂DS₂-VASc score for refining stroke risk stratification in patients with atrial fibrillation with a CHADS₂ score 0-1: a nationwide cohort study. *Thromb Haemost*, 2012;107:1172-1179.
15. CAMM AJ, KIRCHHOF P, LIP GY *et al*. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, 2010;31:2369-429. doi: 10.1093/eurheartj/ehq278.
16. SINGER DE, CHANG Y, FANG MC *et al*. The net clinical benefit of warfarin anticoagulation in atrial fibrillation. *Ann Intern Med*, 2009;151:297-305.
17. HYLEK EM, GO AS, CHANG Y *et al*. Effect of Intensity of Oral Anticoagulation on Stroke Severity and Mortality in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, 2003;349:1019-1026.
18. OAKE N, JENNINGS A, FORSTER AJ, FERGUSSON D *et al*. Anticoagulation intensity and outcomes among patients prescribed oral anticoagulant therapy: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ*, 2008; 179:235-44. doi: 10.1503/cmaj.080171.
19. WHITE HD, GRUBER M, FEYZI J *et al*. Comparison of outcomes among patients randomized to warfarin therapy according to anticoagulant control. *Arch Intern Med*, 2007;167:239-245.
20. WAN Y, HENEGHAN C, PERERA R *et al*. Anticoagulation Control and Prediction of Adverse Events in Patients With Atrial Fibrillation. A Systematic Review. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*, 2008;1:84-91.
21. BAKER WL, CIOS DA, SANDER SD *et al*. Meta-analysis to assess the quality of warfarin control in atrial fibrillation patients in the United States. *J Manag Care Pharm*, 2009; 15:244-252.
22. RUFF CT, GIUGLIANO RP, BRAUNWALD E *et al*. Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, 2013 Dec 3. pii: S0140-6736(13)62343-0. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62343-0.
23. GÓMEZ-OUTES A, TERLEIRA-FERNÁNDEZ AI, CALVO-ROJAS G *et al*. Dabigatran, Rivaroxaban, or Apixaban versus Warfarin in Patients with Nonvalvular Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis of Subgroups. *Thrombosis*, 2013;2013:640-723.
24. VAN RYN J, STANGIER J, HAERTTER S *et al*. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*, 2010;103:1116-1127.
25. MAVRAKANAS T, BOUNAMEAUX H. The potential role of new oral anticoagulants in the prevention and treatment of thromboembolism. *Pharmacology & Therapeutics*, 2011;130:46-58.

L'auteur a déclaré ne pas avoir de conflits d'intérêts concernant les données publiées dans cet article.

Eliquis® Apixaban 5 mg

Redéfinissez vos attentes

Eliquis® 5 mg est indiqué dans la prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II).



Bristol-Myers Squibb



▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité.

ELIQUIS® apixaban. FORMES ET PRÉSENTATIONS* : Comprimé pelliculé (comprimé) à 2,5 mg. Boîtes de 10, 20 et 60 et 60 × 1. Comprimé pelliculé (comprimé) à 5 mg. Boîte de 60 et 100 × 1. **COMPOSITION*** : Chaque comprimé contient 2,5 mg ou 5 mg d'apixaban. Excipients qsp 1 cp. **INDICATIONS THÉRAPEUTIQUES** : **Comprimé à 2,5 mg** : Prévention des événements thromboemboliques veineux (ETE) chez les patients adultes ayant bénéficié d'une chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou. **Comprimés à 2,5 mg et à 5 mg** : Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients adultes atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV) et présentant un ou plusieurs facteur(s) de risque tels que : antécédent d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT) ; âge ≥ 75 ans ; hypertension artérielle ; diabète ; insuffisance cardiaque symptomatique (classe NYHA ≥ II). **POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*** : **Prévention des ETE (pETE) : chirurgie programmée pour prothèse totale de hanche ou de genou** : deux prises orales quotidiennes de 2,5 mg. La première dose doit être prise 12 à 24 heures après l'intervention chirurgicale. **Prothèse totale de hanche** : durée recommandée 32 à 38 jours. **Prothèse totale de genou** : durée de traitement recommandée 10 à 14 jours. CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Prévention de l'accident vasculaire cérébral (AVC) et de l'embolie systémique chez les patients atteints de fibrillation atriale non valvulaire (FANV)** : deux prises orales quotidiennes de 5 mg. CTJ : 2,41 € (cp 5 mg). **Diminution de dose*** : 2,5 mg deux fois par jour chez les patients atteints de FANV et présentant au moins deux des caractéristiques suivantes : âge ≥ 80 ans, poids corporel ≤ 60 kg, ou créatinine sérique ≥ 1,5 mg/dl (133 micromoles/l). CTJ : 2,41 à 2,68 € (cp 2,5 mg). **Oubli d'une dose***. **Relais de traitement***. **Relais d'un antivitamine K (AVK) par Eliquis®. Relais d'Eliquis par un AVK***. **Insuffisance rénale*** : Non recommandé chez les patients ayant une clairance de la créatinine < 15 ml/min ou chez les patients bénéficiant d'une dialyse. **Insuffisance hépatique*** : Contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. **Poids corporel***. **Sexe***. **Sujet âgé***. **Population pédiatrique***. **Mode d'administration*** : Voie orale. **CONTRE-INDICATIONS** : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique Composition. Saignement évolutif cliniquement significatif. Atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Lésion ou affection, si considérée comme un facteur de risque significatif d'hémorragie majeure. Ceci peut inclure : ulcère gastro-intestinal actif ou récent, présence d'une affection maligne à risque hémorragique élevé, lésion cérébrale ou rachidienne récente, chirurgie cérébrale, rachidienne ou ophtalmologique récente, hémorragie intracrânienne récente, varices œsophagiennes connues ou suspectées, malformations artérioveineuses, anévrisme vasculaire ou anomalies vasculaires intrarachidiennes ou intracérébrales majeures. Traitement concomitant avec d'autres anticoagulants, par exemple héparine non fractionnée (HNF), héparine de bas poids moléculaire (énoxaparine, dalteparine, etc.), dérivé de l'héparine (fondaparinux, etc.), anticoagulants oraux (warfarine, rivaroxaban, dabigatran, etc.), sauf dans le cas d'un relais de traitement pour ou à partir de l'apixaban ou lorsque l'HNF est administrée à des doses nécessaires pour maintenir la perméabilité d'un cathéter veineux ou artériel central. **MISES EN GARDE SPÉCIALES ET PRÉCAUTIONS D'EMPLOI***. **Risque hémorragique** : Surveillance étroite à la recherche de signes hémorragiques. Bien que le traitement par l'apixaban ne nécessite pas de surveillance de routine de l'exposition, le test Rotachrom® anti-FXa peut être utile dans certaines situations exceptionnelles au cours desquelles la connaissance de l'exposition en apixaban peut contribuer à la prise de décisions cliniques, par exemple en cas de surdosage ou d'intervention chirurgicale d'urgence. **Interactions avec d'autres médicaments affectant l'hémostase*** : Un traitement concomitant par d'autres anticoagulants est contre-indiqué (cf Contre-indications). **Utilisation de thrombolytiques pour le traitement de l'accident vasculaire cérébral ischémique aigu***. **Patients porteurs de valves cardiaques artificielles***. **Interventions chirurgicales et procédures invasives***. **Interruption temporaire***. **Anesthésie péridurale/rachidienne ou ponction***. **Insuffisance rénale***. **Patient âgé***. **Insuffisance hépatique*** : Eliquis est contre-indiqué chez les patients présentant une atteinte hépatique associée à une coagulopathie et à un risque de saignement cliniquement significatif. Interactions avec les inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) et de la glycoprotéine P (P-gp)*. **Interactions avec les inducteurs du CYP3A4 et de la P-gp***. **Intervention chirurgicale pour fracture de hanche***. **Paramètres biologiques***. **Informations concernant les excipients** : lactose. **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS***. **FÉCONDITÉ, GROSSESSE ET ALLAITEMENT***. **EFFETS SUR L'APTITUDE À CONDUIRE DES VÉHICULES ET À UTILISER DES MACHINES* EFFETS INDÉSIRABLES*** : **Dans la pETE** : **Fréquents** : Anémie (y compris anémie postopératoire et hémorragique et paramètres biologiques respectifs), hémorragie (y compris hémorragie et hémorragie vaginale et urétrale), nausées, contusion. **Peu fréquents** : Thrombocytopenie (y compris diminution de la numération plaquettaire), hypotension (y compris hypotension procédurale), épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomé et méléna), hématochésie, élévation des transaminases (y compris élévation de l'alanine aminotransférase et anomalies de l'alanine aminotransférase), élévation de l'aspartate aminotransférase, élévation de la gamma-glutamyltransférase, anomalies des tests de la fonction hépatique, élévation des phosphatases alcalines sanguines, élévation de la bilirubine sanguine. **Rares** : Hypersensibilité, hémorragie oculaire (y compris hémorragie conjonctivale), hémoptysie, hémorragie rectale, saignement gingival, hémorragie musculaire. **Dans la FANV** : **Fréquents** : Hémorragie de l'œil (y compris hémorragie conjonctivale), autre hémorragie, hémorragie, épistaxis, hémorragie gastro-intestinale (y compris hématomé et méléna), hématochésie. **Peu fréquents** : Hypersensibilité (y compris éruption cutanée, réaction anaphylactique et œdème allergique), hémorragie cérébrale, autre hémorragie intracrânienne ou intrarachidienne (y compris hémorragie sous-arachnoïdienne et hémorragie rachidienne), hémorragie intra-abdominale, hémoptysie, hémorragie hémorroïdaire, hématochésie, hémorragie buccale, hémorragie vaginale anormale, hémorragie urogénitale, hémorragie au site d'administration, sang occulte positif, hémorragie traumatique, hémorragie postprocédurale, hémorragie au site d'incision. **Rares** : Hémorragie du tractus respiratoire (y compris hémorragie alvéolaire pulmonaire, hémorragie laryngée et hémorragie pharyngée), hémorragie rétro-péritonéale. **Déclaration des effets indésirables suspects** : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (Ansm) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance www.ansm.sante.fr. **SURDOSAGE***. **PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES***. **DONNÉES PHARMACEUTIQUES***. **MODALITÉS DE CONSERVATION***. **Durée de conservation** : 3 ans. PRESCRIPTION/DÉLIVRANCE/PRISE EN CHARGE : LISTE I. AMM EU/11/11/691/001 ; CIP 3400941945441 (10 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/002 ; CIP 3400941945502 (20 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/003 ; CIP 3400941945670 (60 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/004 ; CIP 3400941945731 (60 × 1 cp 2,5 mg). EU/11/11/691/009 ; CIP 3400926784102 (60 cp 5 mg). EU/11/11/691/010 ; CIP 3400958380730 (100 × 1 cp 5 mg). RCP révisés en novembre 2012. **Prix** : 13,42 € (10 comprimés à 2,5 mg) ; 26,30 € (20 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 2,5 mg). 72,21 € (60 comprimés à 5 mg). **Dosage à 2,5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Modèle hospitalier : Collect. **Dosage à 5 mg** : Remb Séc soc à 65%. Collect. Modèle hospitalier : Collect. **Titulaire de l'AMM** : Bristol-Myers Squibb/Pfizer EEIG, Bristol-Myers Squibb House, Uxbridge Business Park, Sanderson Road, Uxbridge, Middlesex UB8 1DH, Royaume-Uni. **Exploitant** : BRISTOL-MYERS SQUIBB - 3, rue Joseph-Monier, BP 325 - 92506 Rueil-Malmaison cdx - Tél. 01 58 83 60 00. Fax : 01 58 83 60 01. Info médic et pharmacovigilance : Tél France métropolitaine (n° Azur, prix d'un appel local) : 08 10 41 05 00. Tél France outre-mer et étranger : (+33) 01 58 83 84 96. Fax : 01 58 83 66 98. E-mail : infomed@bms.com **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : Septembre 2013/V2.

(* Pour une information complémentaire, consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit disponible sur le site de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.ema.europa.eu/> ou auprès du laboratoire le cas échéant. [2013_09_V2_ELIQUIS_MLAC]