

UNIVERSITE DE LIMOGES

Faculté de pharmacie

ANNEE 2005

THESE N° 305 / 1

**Stratégie de développement d'un marché :
exemple de PLAVIX® dans l'Artériopathie
Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI)
ou
Comment améliorer la prise en charge de l'AOMI**

**THESE
POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

SCD UNIV.LIMOGES



D 035 135201 6

Présentée et soutenue publiquement le 25 février 2005

par **Laure GILBERT**

née le 08 novembre 1980, à Limoges (87)

EXAMINATEURS DE LA THESE

M. le Professeur J. BUXERAUD.....	Président
Mme AC. JAMBUT, maître de conférence.....	Juge
Mme M. LARTIGUE, maître de conférence.....	Juge
M. F. PICHEREAU, chef de produit Plavix, BMS.....	Juge

UNIVERSITE DE LIMOGES

FACULTE DE PHARMACIE

DOYEN DE LE FACULTE

Monsieur le Professeur **HABRIOUX** Gérard

ASSESEURS

Madame le Professeur **CHULIA** Dominique

Monsieur **COMBY** Francis, Maître de Conférences

PROFESSEURS

BENEYTOUT Jean-Louis	BIOCHIMIE-BIOLOGIE MOLECULAIRE
BOTINEAU Michel	BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE
BROSSARD Claude	PHARMACIE GALENIQUE
BUXERAUD Jacques	CHIMIE ORGANIQUE-CHIMIE THERAPEUTIQUE
CARDOT Philippe	CHIMIE ANALYTIQUE
CHULIA Albert	PHARMACOGNOSIE
CHULIA Dominique	PHARMACIE GALENIQUE
DELAGE Christiane	CHIMIE GENERALE-CHIMIE MINERALE
DREYFUSS Gilles	PARASITOLOGIE
DUROUX Jean-Luc	PHYSIQUE-BIOPHYSIQUE
GUESTEM Axel	BOTANIQUE-CRYPTOGAMIE
HABRIOUX Gérard	BIOCHIMIE FONDAMENTALE
LACHATRE Gérard	TOXICOLOGIE
MOESCH Christian	HYGIENE-HYDROLOGIE-ENVIRONNEMENT
LOUDART Nicole	PHARMACODYNAMIE
ROGEZ Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE

MAITRES DE CONFERENCE

ALLAIS Daovy	PHARMACOGNOSIE
BASLY Jean-Philippe	CHIMIE-ANALYTIQUE
BATTU Serge	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
CALLISTE Claude	BIOPHYSIQUE
CARDI Patrice	PHYSIOLOGIE
CLEDAT Dominique	CHIMIE ANALYTIQUE
COMBY Francis	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DELEBASSEE Sylvie	BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE
DREYFUSS Marie-Françoise	CHIMIE ANALYTIQUE ET BROMATOLOGIE
EA KIM Leng	PHARMACODYNAMIE
FAGNERE Catherine	CHIMIE ORGANIQUE
FROISSARD Didier	BOTANIQUE ET CRYPTOLOGIE
FOURNIER Françoise	BIOCHIMIE
JAMBUT Anne-Catherine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
LAGORCE Jean-François	CHIMIE ORGANIQUE
LARTIGUE Martine	PHARMACODYNAMIE
LIAGRE Bertrand	SCIENCES BIOLOGIQUES
LOTFI Hayat	TOXICOLOGIE
MARION-THORE Sandrine	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MOREAU Jeanne	IMMUNOLOGIE
PARTOUCHE Christian	PHYSIOLOGIE
ROUSSEAU Annick	BIOMATHEMATIQUE
SIMON Alain	CHIMIE PHYSIQUE ET CHIMIE MINERALE
TROUILLAS Patrick	BIOMATHEMATIQUES ET INFORMATIQUE
VIANA Marylène	PHARMACIE GALENIQUE
VIGNOLES Philippe	INFORMATIQUE

PROFESSEUR CERTIFIE

MARBOUTY Jean-Michel	ANGLAIS
-----------------------------	---------

A la mémoire de « maguitte »,
ma grand-mère maternelle,

Qui restera toujours à mes côtés.
Que ce travail soit le modeste reflet de mon immense amour.

A mes parents,

Vous m'avez donné le goût du travail et de la volonté sans lesquels je n'aurais pas réussi. Humble remerciement pour les encouragements, la confiance, la tendresse et l'amour dont vous n'avez jamais cessé de m'entourer.

A mes frères et sœurs, Manon et Martin

Merci à vous pour votre complicité affectueuse

**A mon grand-père paternel
A mes grands-parents maternels**

Que ce travail réjouisse vos cœurs

A toute ma famille,
mes nombreux oncles et tantes
mes cousins
ma filleule, Claire

Puissiez-vous trouver dans cette thèse un témoignage de ma grande affection.

A Pierre et à tous mes amis
d'enfance
de Bretagne,
de pharmacie,
d'HEC
et tous les autres

Les instants passés en votre compagnie sont toujours de bons moments

A la famille Riouallon

Pour que la vie continue à nous réunir

A NOTRE PRESIDENT DE THESE,

Monsieur le Professeur BUXERAUD,
Professeur de chimie thérapeutique à la faculté de Limoges,

Nous sommes sensibles au très grand honneur que vous nous faites en acceptant de présider notre jury de thèse, vous avez bien voulu prendre sur votre temps pour examiner notre travail, veuillez y trouver l'expression de notre reconnaissance.

A NOS JUGES,

Madame LARTIGUE,

Maître de conférences au Laboratoire de pharmacodynamie de la Faculté de Limoges,

Nous vous remercions de nous avoir toujours réservé un accueil bienveillant tout au long de nos études, vous nous avez fait l'honneur de participer en qualité de membre à notre jury.
Soyez en remerciée.

Madame JAMBUT,

Maître de conférences au laboratoire de chimie thérapeutique de la Faculté de Limoges,

Soyez remerciée de l'honneur que vous nous faites en acceptant de juger ce travail. Nous sommes très heureux de vous compter parmi nos juges et nos amis. Qu'il nous soit permis de vous remercier pour la gentillesse que vous avez toujours manifestée à notre égard, durant nos études.

Monsieur PICHEREAU,

chef de produit Plavix, Bristol-Myers Squibb,

Nous vous remercions de juger ce travail, nous savons combien votre temps est précieux. Vous nous avez accueillis dans votre entreprise et fait bénéficier de votre expérience. Nous apprécions votre dynamisme, votre disponibilité et votre esprit d'écoute. Croyez en notre sincère admiration et soyez assuré de notre profond respect.

A l'équipe marketing Plavix de Bristol-Myers Squibb,

Soyez remerciés de votre chaleureux accueil. Que ce travail soit la preuve de notre reconnaissance.

A toutes les personnes qui m'ont aidée pour la réalisation de ce travail,

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION.....	15
I. L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI).....	16
I.1. Définition de l'AOMI.....	16
I.1.a. Athérosclérose.....	16
I.1.a.ii. Formation de plaques d'athérome.....	16
I.1.a.iii. Territoires les plus touchés.....	19
I.1.b. Athéromatose.....	19
I.1.b.ii. Evolution d'une plaque d'athérome instable.....	20
I.1.b.iii. De la rupture de la plaque d'athérome à la thrombose.....	21
I.2. Epidémiologie.....	23
I.2.a. Prévalence.....	23
I.2.b. Incidence.....	24
I.3. Physiopathologie.....	25
I.4. Facteurs de risque de l'AOMI.....	26
I.5. Bilan clinique d'une AOMI.....	28
I.5.a. Signes cliniques d'une AOMI.....	28
I.5.b. Classification.....	29
I.6. Diagnostic.....	31
I.6.a. Examens cliniques.....	31
I.6.b. Examens complémentaires.....	34
I.6.b.i. Artériographie.....	34
I.6.b.ii. Echo-Doppler artériel.....	34
I.6.b.iii. IPS (Indice de Pression Systolique).....	36
I.7. Risques cardio-vasculaires.....	37
I.7.a. AOMI = Marqueur fort du risque artériel global.....	37
I.7.b. Fréquence des atteintes associées à l'AOMI.....	38
I.7.c. Corrélation entre sévérité de l'AOMI et mortalité cardio-vasculaire.....	38
I.8. Evolution/Complication de l'AOMI.....	39
I.8.a. L'amélioration.....	39
I.8.b. L'aggravation.....	40
I.8.b.i. Locale.....	40
I.8.b.ii. Générale.....	40
II. Prise en charge d'un patient artériopathe.....	42
II.1. Traitement médical.....	42
II.1.a. Correction des facteurs de risque.....	42
II.1.a.i. Tabac.....	42
II.1.a.ii. Diabète.....	42
II.1.a.iii. Correction du surpoids.....	43
II.1.a.iv. Hypertension artérielle.....	43
II.1.a.v. Dyslipidémie.....	43
II.1.b. Soulager le patient en améliorant l'ischémie.....	43
II.1.b.i. La reprise de la marche.....	43
II.1.b.ii. Les traitements vasoactifs.....	44
II.1.b.iii. Les traitements adjuvants (antalgiques).....	44

II.1.c. Réduire la morbidité cardiovasculaire (IDM* ou AVC*).....	45
II.1.c.i. Les antiagrégants plaquettaire.....	45
II.1.c.ii. Focus Plavix®.....	46
II.1.c.iii. Les anticoagulants.....	48
II.2. Traitement chirurgical.....	49
II.2.a. Méthodes percutanées.....	49
II.2.a.i. Angioplastie Transluminale Percutanée.....	49
II.2.a.ii. Endoprothèse (Stent).....	50
II.2.a.iii. Thrombolyse in situ.....	50
II.2.a.iv. Thromboaspiration.....	50
II.2.b. Méthodes chirurgicales.....	51
II.2.b.i. Endartériectomie.....	51
II.2.b.ii. Pontage.....	51
II.2.b.iii. Amputation.....	51
II.2.b.iv. Conclusion.....	51
III. Bristol-Myers Squibb.....	53
III.1. Historique.....	53
III.1.a. De 1858 à 1935 : l'héritage des pionniers.....	53
III.1.b. De 1935 à 1959 : à la conquête de l'Europe.....	53
III.1.c. De 1960 à 1990 : une politique d'expansion et de modernisation.....	54
III.1.d. De 1990 à 2001 : stratégie de croissance offensive.....	55
III.2. Bristol-Myers Squibb aujourd'hui.....	56
III.3. Aires thérapeutiques.....	57
III.4. Co-marketing / Co-promotion.....	58
IV. La place de Plavix® dans l'AOMI.....	59
IV.1. Le marché des AAP*.....	59
IV.1.a. Le marché des AAP en prescriptions.....	59
IV.1.a.i. Chez le médecin généraliste.....	59
IV.1.a.ii. Chez le cardiologue.....	60
IV.1.b. Le marché des AAP en CA*.....	62
IV.2. Répartition des patients traités par Plavix®.....	63
IV.3. Plavix® dans l'AOMI.....	64
IV.3.a. Plavix® au sein des AAP dans l'AOMI.....	64
IV.3.b. Evolution de la prescription de Plavix® dans l'AOMI.....	65
IV.3.c. Plavix® chez les nouveaux patients diagnostiqués AOMI.....	66
IV.4. Les raisons expliquant le taux de patients AOMI traités par Plavix®.....	67
V. Etude sur les attitudes et les comportements des médecins généralistes dans prise en charge de l'AOMI.....	70
V.1. Méthodologie.....	71
V.2. Caractéristiques générales de la population de médecins investigués.....	72
V.3. Les patients AOMI dans la clientèle du médecin généraliste.....	73
V.3.a. Profil du patient atteint d'artériopathie.....	73
V.3.b. Stade du patient lors du diagnostic et aujourd'hui.....	75

* Voir lexique

V.4. Fréquence des patients atteints d'AOMI.....	77
V.4.a. Patients diagnostiqués artériopathes.....	77
V.4.b. Patients non diagnostiqués.....	79
V.4.b.i. Réervoir de patients non diagnostiqués.....	79
V.4.b.ii. Raisons du non diagnostic de l'AOMI.....	79
V.5. Signes d'alerte chez le patient artériopathe.....	81
V.6. Outils permettant le diagnostic de l'AOMI.....	83
V.6.a. Comportement du médecin généraliste.....	83
V.6.b. Qui réalise l'Echo-Doppler ?.....	84
V.6.c. La pratique de l'Echo-Doppler artériel périphérique par l'angiologue.....	85
V.6.d. Signes faisant prescrire un Echo-Doppler.....	86
V.6.e. Intérêt de posséder un Doppler pour le médecin généraliste.....	87
V.6.f. Conclusion.....	88
V.7. Place des différents spécialistes par rapport aux médecins généralistes.....	89
V.8. Prise en charge thérapeutique d'un patient artériopathe.....	91
V.8.a. Traitements d'une AOMI.....	91
V.8.b. Vasodilatateurs vs antiagrégants plaquettaires.....	93
VI. Stratégie de développement du marché de l'AOMI.....	95
VI.1. SWOT*.....	95
VI.2. Objectifs.....	96
VI.3. Leviers d'action permettant de développer le marché de l'AOMI.....	97
VI.4. Actions mises en place pour améliorer le marché de l'AOMI.....	99
VI.4.a. Les Relations Publiques : réunions nationales AOMI.....	99
VI.4.b. Les Relations Publiques : Formations Médicales Continues AOMI	105
VI.4.c. Aides de visites (ADV) et remis de visites à travers les forces de ventes.....	111
VI.5. Actions mises en place pour augmenter le nombre de patients AOMI traités par Plavix®...	114
VII. Etude sur le rôle potentiel des pharmaciens dans la prise en charge de l'AOMI.....	117
VII.1. Méthodologie.....	117
VII.2. Réalisation du questionnaire.....	118
VII.3. Le pharmacien et l'AOMI.....	118
VII.3.a. Rôle du pharmacien.....	118
VII.3.b. Rôle du pharmacien dans l'AOMI.....	119
VII.3.c. Les formations des pharmaciens.....	122
VII.3.c.i. Moyens de formations.....	122
VII.3.c.ii. Formation AOMI.....	123
VII.4. Information du patient artériopathe sur sa maladie d'après le pharmacien.....	125
VII.4.a. Outils d'informations permettant de sensibiliser le patient.....	125
VII.4.b. Thèmes à aborder pour informer le patient sur l'AOMI.....	126
CONCLUSION.....	128
ANNEXES.....	130
ETUDES PREALABLES.....	140
LEXIQUE.....	144
BIBLIOGRAPHIE.....	146
SERMENT DE GALIEN.....	147

* Voir lexique

LISTE DES DOCUMENTS PLACES EN ANNEXE

- (1) Questionnaire de satisfaction des Médecins Généralistes
ayant assisté à une RP* nationale AOMI.....p 131

- (2) Questionnaire de satisfaction des Médecins Généralistes
ayant assisté à une RP/FMC* AOMI.....p 132

- (3) Questionnaire de satisfaction des délégués ayant organisés
Une RP/FMC AOMI.....p 133

- (4) Questionnaire sur le rôle du pharmacien dans l'AOMI.....p 134

* Voir lexique

LISTE DES FIGURES

<u>Figure 1</u> : Coupe longitudinale d'une artère : formation progressive de la plaque.....	17
<u>Figure 2</u> : Coupe transversale d'une artère avec des stries lipidiques	17
<u>Figure 3</u> : Coupe longitudinale d'une artère avec plaque d'athérome.....	18
<u>Figure 4</u> : Plaque d'athérome stable	20
<u>Figure 5</u> : Conséquence d'une rupture de plaque d'athérome.....	21
<u>Figure 6</u> : Formation du thrombus blanc	22
<u>Figure 7</u> : Formation du thrombus rouge	22
<u>Figure 8</u> : Arbre artériel des membres inférieurs	25
<u>Figure 9</u> : Stades successifs de l'athérothrombose	25
<u>Figure 10</u> : Classification de Leriche et Fontaine	29
<u>Figure 11</u> : Catégories cliniques de l'ischémie chronique de la SVS*/ISCS*.....	31
<u>Figure 12</u> : Palpation simultanée des pouls tibiaux postérieurs	32
<u>Figure 13</u> : Recherche du pouls péronier si le pouls tibial postérieur est non perçu.....	32
<u>Figure 14</u> : Arbre artériel des membres inférieurs et symptômes associés.....	33
<u>Figure 15</u> : Signal artériel Doppler normal.....	35
<u>Figure 16</u> : Signaux artériels Doppler anormaux.....	35
<u>Figure 17</u> : Mesure de la pression artérielle à la cheville avec une sonde Doppler.....	36
<u>Figure 18</u> : Mesure de l'IPS* chez un homme de 55ans hypertendu traité.....	37
<u>Figure 19</u> : Fréquence des atteintes associées chez le patient artériopathe.....	38
<u>Figure 20</u> : Epidémiologie et évolution de l'AOMI dans une population âgée	41
<u>Figure 21</u> : Mécanisme d'action de Plavix®.....	46
<u>Figure 22</u> : Angioplastie avec pose de STENT.....	50
<u>Figure 23</u> : Le marché en prescription chez le médecin généraliste.....	59
<u>Figure 24</u> : Le marché en prescription chez le cardiologue libéral.....	60
<u>Figure 25</u> : Evolution de la pdm* de Plavix® chez les différentes cibles	61
<u>Figure 26</u> : Marché des AAP* en chiffre d'affaire mensuel.....	62
<u>Figure 27</u> : Répartition des patients Plavix® du MG par segments de patients.....	63
<u>Figure 28</u> : Type de traitement en fonction de l'évolution de l'artériopathie	64
<u>Figure 29</u> : Evolution des pdm Plavix® dans l'artériopathie de T2-00 à T2-04.....	65
<u>Figure 30</u> : Comparaison de la pdm Plavix® chez tous les patients AOMI et seulement chez les nouveaux patients vu par le MG*.....	66
<u>Figure 31</u> : Raisons expliquant le faible taux de patients AOMI sous Plavix®.....	68
<u>Figure 32</u> : Sexe.....	72
<u>Figure 33</u> : Age.....	72
<u>Figure 34</u> : Clientèle.....	73
<u>Figure 35</u> : Région.....	73
<u>Figure 36</u> : Ancienneté d'installation.....	73
<u>Figure 37</u> : Potentiel.....	73

* Voir lexique

Figure 38 : Pathologies et facteurs de risque associés à une AOMI.....	74
Figure 39 : Antécédents ischémiques coronariens ou cérébraux chez les patients.....	75
Figure 40 : Répartition des patients AOMI dans la clientèle du médecin.....	76
Figure 41 : Variation des patients AOMI en fonction de la taille des villes.....	76
Figure 42 : Evolution du patient artériopathe entre le diagnostic et aujourd'hui.....	77
Figure 43 : Quantité de patients AOMI dans la clientèle des MG.....	78
Figure 44 : Variation du nombre de patients AOMI en fonction du TVF* et des villes.....	78
Figure 45 : Raisons expliquant le non diagnostic de l'AOMI.....	80
Figure 46 : Importance décroissante des signes d'alerte cités.....	82
Figure 47 : Examens prescrits par le MG en cas de suspicion d'AOMI.....	83
Figure 48 : Qui réalise l'Echo-Doppler ?.....	84
Figure 49 : Nombre d'examens pratiqués par l'angiologue.....	85
Figure 50 : Résultats de l'Echo-Doppler.....	86
Figure 51 : Pourquoi le Médecin Généraliste n'utilise-t-il pas son Doppler ?.....	87
Figure 52 : Circuit de prise en charge d'un patient artériopathe.....	89
Figure 53 : Type de traitement qui serait prescrit (I).....	93
Figure 54 : Type de traitement qui serait prescrit (II).....	94
Figure 55 : Leviers d'action pour augmenter le marché de l'AOMI et de Plavix®.....	97
Figure 56 : Mortalité à 5 ans du patient atteint d'AOMI comparée à celle d'autres pathologies.....	100
Figure 57 : Sous-diagnostic de l'AOMI.....	101
Figure 58 : Prise de l'IPS.....	102
Figure 59 : Qualification des médecins généralistes.....	103
Figure 60 : Profil des médecins participant à la RP AOMI.....	108
Figure 61 : Evolution de la part de marché Plavix® toutes indications confondues.....	109
Figure 62 : Evolution de la part de marché Plavix® dans l'AOMI.....	110
Figure 63 : Visuel des délégués présentant Plavix® en 1 ^{ère} position (I).....	112
Figure 64 : Visuel des délégués présentant Plavix® en 1 ^{ère} position (II).....	113
Figure 65 : Visuel des délégués présentant Plavix® en 3 ^{ème} position (I).....	113
Figure 66 : Remis de visite donné aux 2 réseaux (I).....	113
Figure 67 : Remis de visite donné aux 2 réseaux (II).....	114
Figure 68 : Visuel des délégués présentant Plavix® en 1 ^{ère} position (III).....	115
Figure 69 : Visuel des délégués présentant Plavix® en 3 ^{ème} position (II).....	116
Figure 70 : Facteurs de risques de l'AOMI cités en spontanée par le pharmacien.....	120
Figure 71 : Formation des pharmaciens.....	122
Figure 72 : Seriez-vous intéressé(e) par la visite d'un délégué pharmaceutique?.....	123
Figure 73 : Seriez-vous intéressé(e) par une présentation par un médecin spécialisé sur l'AOMI et ses moyens de dépistage ?.....	124
Figure 74 : Thèmes à aborder pour sensibiliser les patients sur l'AOMI.....	126
Figure 75 : Exemple d'aide au diagnostic de l'AOMI.....	129

* Voir lexique

INTRODUCTION

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est une pathologie insidieuse et très peu diagnostiquée. Aujourd'hui, en France, 2,5 millions de patients seraient atteints et seulement 750000 sont diagnostiqués. L'AOMI est donc un réel problème de santé publique puisque ses conséquences cardiovasculaires sont gravissimes.

Les seuls médicaments ayant l'AMM* pour cette pathologie sont des antiagrégants plaquettaires : TICLID® et PLAVIX® mais TICLID® n'est actuellement plus prescrit en raison de ses effets secondaires hématologiques.

PLAVIX® se retrouve alors seul sur le marché d'une pathologie sous-estimée, sous diagnostiquée. Tout l'enjeu de ce produit va être de développer le marché de l'AOMI, c'est à dire d'augmenter le dépistage et le diagnostic de cette pathologie.

Après avoir pris connaissance de la façon dont l'AOMI est prise en charge par les médecins et notamment les médecin généralistes, la façon dont ils la diagnostiquent, le circuit existant entre le médecin généraliste et les spécialistes, de nombreuses actions seront mises en place de manière à ce que l'artériopathie puisse être diagnostiquée le plus précocement possible pour ne pas entraîner ces graves problèmes cardiovasculaires.

La stratégie de développement de Plavix® est donc particulière puisque c'est en augmentant et en améliorant la prise en charge de l'AOMI que le nombre de patients artériopathes traités par Plavix® s'élèvera. Cette sensibilisation des médecins à la pathologie ne devrait profiter principalement qu'à Plavix® parce que seul sur son marché, bien que l'aspirine soit énormément prescrit dans cette pathologie pourtant sans AMM. Plavix® étant le seul médicament à avoir l'AMM pour traiter cette pathologie, le changement de prise en charge de cette pathologie par les médecins risque de n'évoluer que très lentement de par l'action simultanée de seulement 2 laboratoires : Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Synthelabo.

* Voir lexique

I. L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, AOMI

I.1. Définition de l'AOMI

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs est une des localisations de la maladie athéromatose, celle-ci ayant comme point de départ l'athérosclérose.

I.1.a. Athérosclérose ^(1,2)

L'athérosclérose est une maladie de l'intima* (tunique interne de la paroi artérielle) des artères de gros et moyen calibres qui s'étend progressivement à la media* (tunique intermédiaire) entraînant la formation de plaques d'athérome.

I.1.a.i. Formation de plaques d'athérome

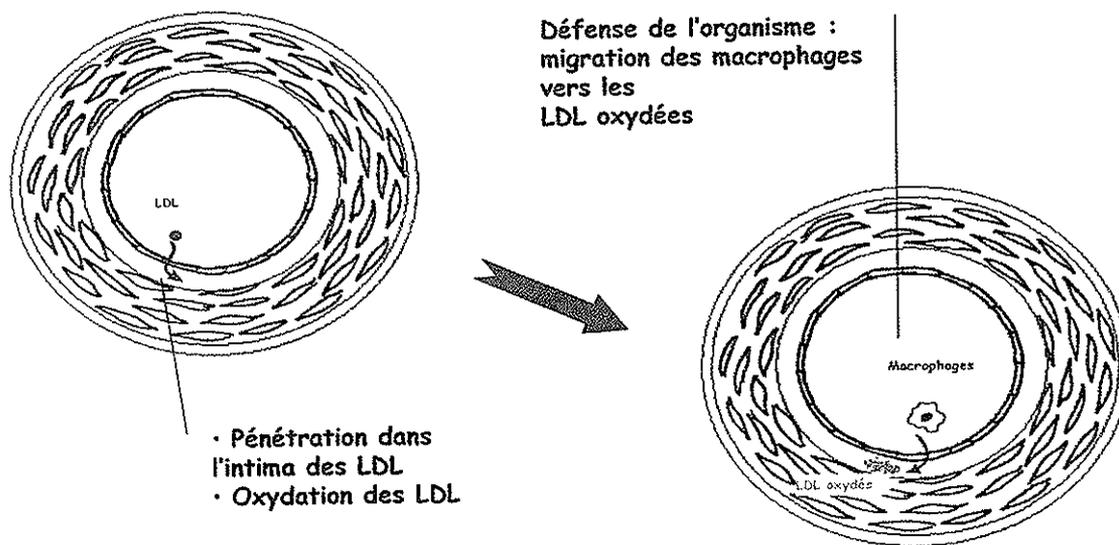
La formation d'une plaque d'athérome est la conséquence d'une lésion endothéliale, secondaire à l'agression de la paroi artérielle par un facteur de risque cardiovasculaire quel qu'il soit : HTA* et/ou tabagisme et/ou diabète et/ou excès de LDL*. La formation de la plaque d'athérome est un processus lent, qui comprend plusieurs phases.

Sous l'effet de la pression artérielle, les LDL circulantes (quel que soit leur taux, mêmes normaux) s'insinuent entre les cellules de l'endothélium vasculaire lésé et pénètrent dans l'intima.

Les LDL captent des radicaux libres et **s'oxydent**, provoquant une réponse immunitaire de l'organisme : des cellules du sang, les monocytes, se transforment en **macrophages** qui gagnent à leur tour l'intima pour « dévorer » les LDL oxydées (devenues des corps étrangers).

* Voir lexique

Coupe longitudinale d'une artère : formation progressive de la plaque

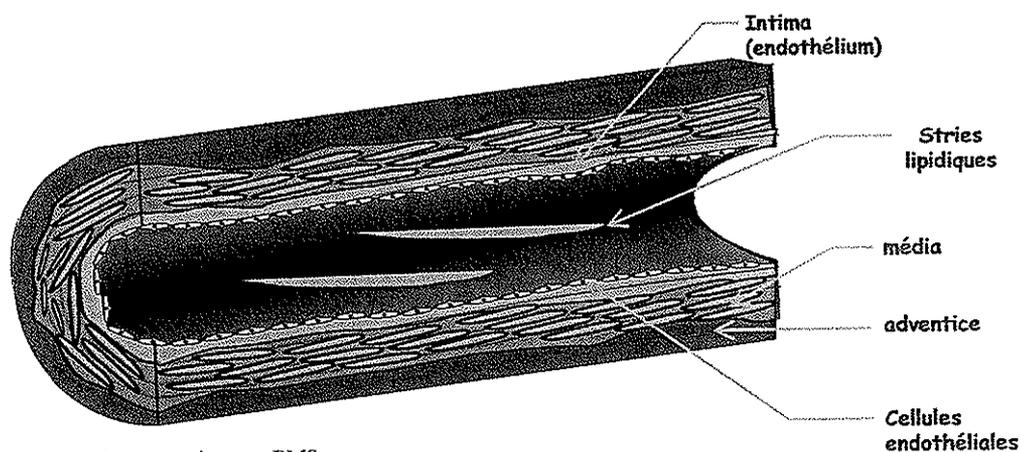


Sources : documents internes BMS

Les macrophages remplissent ainsi leur rôle de défense de l'organisme, mais changent progressivement de nature, devenant des **cellules spumeuses** (car « chargées » en LDL).

Progressivement ces cellules spumeuses constituent des dépôts de lipides dans la média : ce sont les **stries lipidiques** qui entraînent une surélévation légère du relief de l'intima, point de départ de la plaque d'athérome.

Coupe transversale d'une artère avec des stries lipidiques



Sources : documents internes BMS

L'accumulation de LDL se poursuivant, les cellules musculaires lisses (CML) viennent en 2ème ligne de défense après les monocytes/macrophages, afin de capter les LDL en excès.

Les CML sont des cellules contractiles, présentes dans la média des artères de moyen et petit calibre pour assurer la vasomotricité. Face à un « corps étranger » dans l'intima (la strie lipidique), les CML :

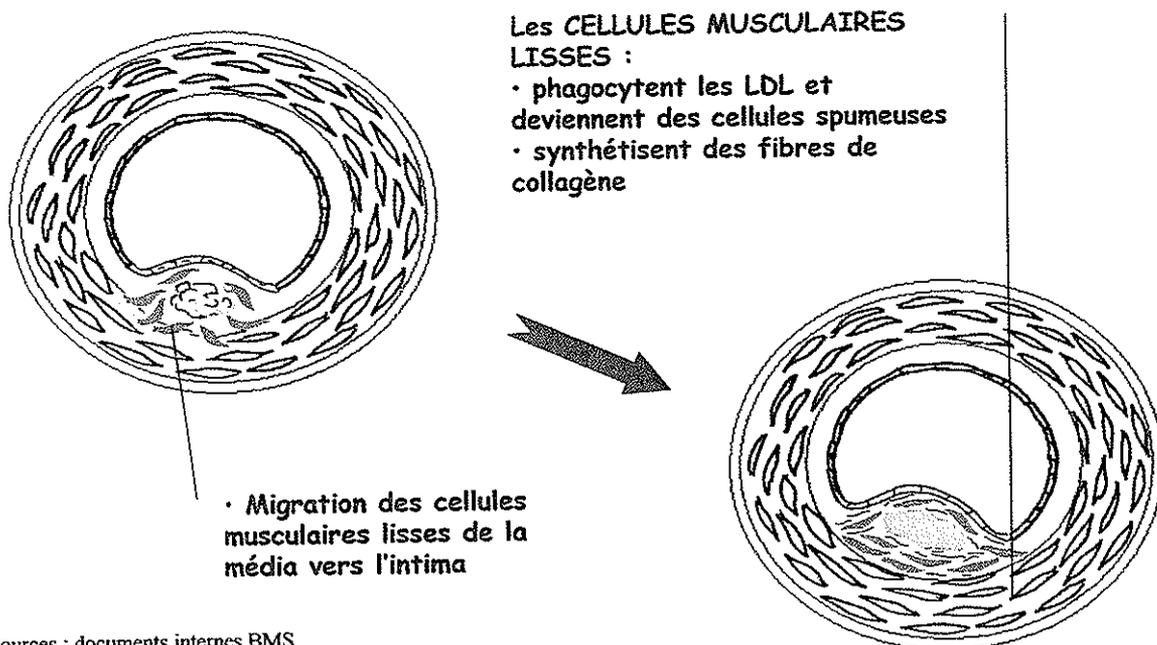
- migrent de la média vers l'intima où elles prolifèrent
- ingèrent à leur tour les LDL oxydées et se transforment en cellules

spumeuses

- changent de fonction pour passer d'une fonction contractile (responsable de la vasomotricité) à une fonction sécrétrice en élaborant des fibres de collagène (ou matrice extracellulaire) qui entourent les dépôts de cholestérol.

Ces fibres de collagène isolent le noyau lipidique et constitue la **chape fibreuse**.

Coupe longitudinale d'une artère avec plaque d'athérome



Sources : documents internes BMS

La plaque d'athérome comprend ainsi 2 parties :

- Au centre, le **noyau lipidique** composé de cholestérol (cristaux + cellules spumeuses)
- En périphérie, la **chape fibreuse** résultant de l'agglomération de CML, de fibres de collagène et de macrophages.

Les cellules musculaires lisses et les macrophages ont donc des actions opposées sur la chape fibreuse :

- les CML la renforcent en synthétisant du collagène
- les macrophages la fragilisent en élaborant des enzymes (les métalloprotéases) qui détruisent le collagène.

La stabilité d'une plaque d'athérome dépend donc de l'importance du noyau lipidique et de la constitution de la chape fibreuse.

1.1.a.ii. Territoires les plus touchés

Les 3 territoires les plus touchés par la maladie athéromateuse sont :

- Le cœur par atteinte des artères coronaires
- Le cerveau par atteinte des artères cérébrales (carotides, sous-clavières et vertébrales)
- **Les Membres Inférieurs (MI) par atteinte des artères iliaques, fémorales, poplitées, tibiales.**

1.1.b. Athérombose ⁽¹⁾

On distingue en effet 2 types de plaques d'athérome : les plaques instables et les plaques stables.

Les cellules musculaires lisses(CML) sont l'élément clé de la plaque d'athérome :

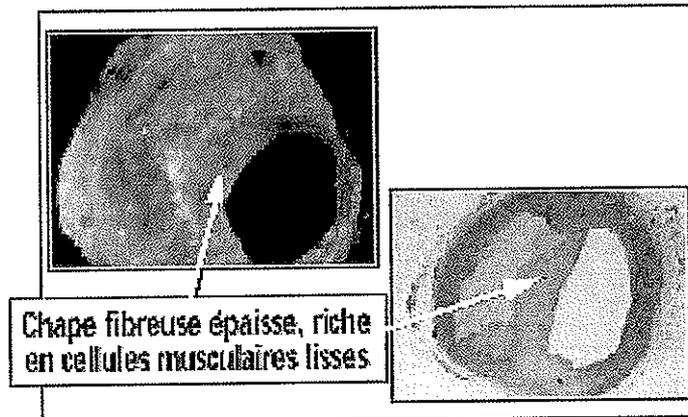
- **Dans sa formation**

La migration et la prolifération des CML est une réponse à la réaction inflammatoire macrophages / LDL oxydées

- Dans sa stabilité

Les CML sont les seules cellules capables de synthétiser et de renforcer la chape fibreuse et sont ainsi indispensables à la stabilité de la plaque. Elles empêchent la plaque de se rompre entraînant la mise en contact du noyau lipidique avec le sang circulant et la formation du thrombus secondaire.

Plaque d'athérome stable



Sources : documents internes BMS

1.1.b.i. Evolution d'une plaque d'athérome instable

Une plaque d'athérome instable peut connaître une **évolution aiguë**, à l'occasion d'une fissuration voire d'une rupture brutale de la chape fibreuse, qui met en contact le noyau lipidique avec le sang circulant. Cette rupture de plaque déclenche un processus complexe au terme duquel un caillot, ou thrombus, se forme afin de colmater la brèche vasculaire. C'est un processus de réparation. Mais, ce thrombus ou caillot peut obturer rapidement la lumière artérielle et être responsable d'un **accident ischémique aigu** : infarctus du myocarde (IDM) ou accident vasculaire cérébral (AVC).

La rupture de plaque n'est pas liée au degré de la sténose puisque les plaques à haut risque de rupture sont des plaques jeunes, instables et peu sténosantes.

1.1.b.ii. De la rupture de la plaque d'athérome à la thrombose

1.1.b.ii.1. Facteurs responsables de cette rupture

Plusieurs facteurs concourent à la rupture d'une plaque d'athérome :

- **La fragilité de la plaque instable** due à la minceur de la chape fibreuse.

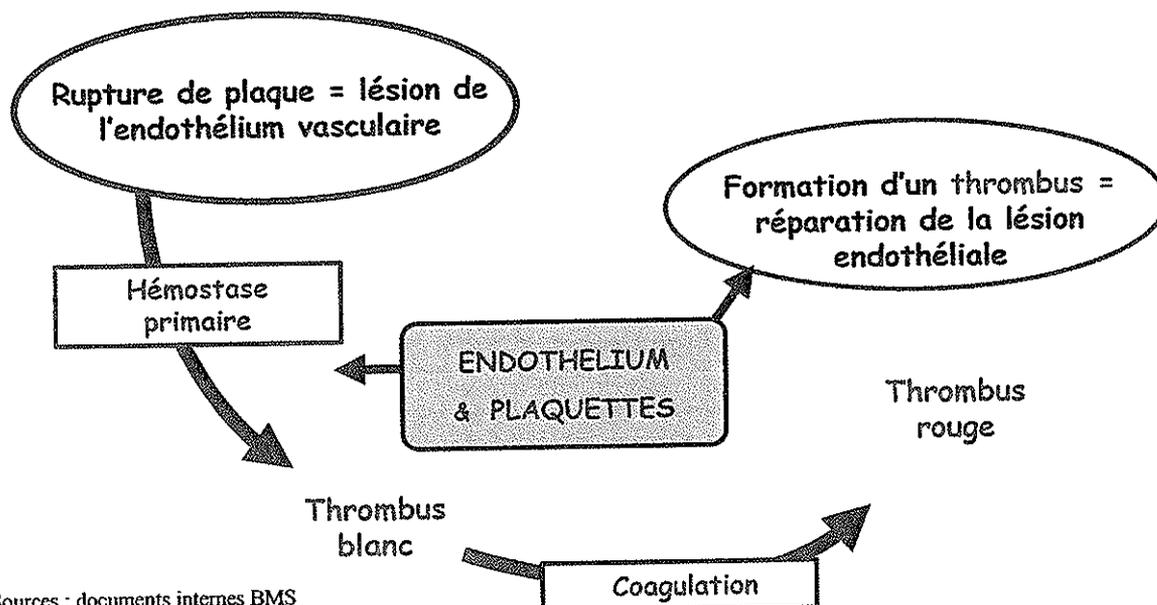
Il y a peu de cellules musculaires lisses pour synthétiser les fibres de collagène et beaucoup de cellules inflammatoires ou macrophages sécrétrices de métalloprotéases, enzymes qui détruisent le collagène.

- **Les conditions de la circulation sanguine** qui peuvent être modifiées de façon ponctuelle ou permanente par des facteurs mécaniques (HTA), toxiques (tabagisme), biologiques (hypercholestérolémie, hyperglycémie...). Ce sont les facteurs de risque cardiovasculaire.

Toute rupture de plaque qui correspond à une lésion de l'endothélium vasculaire déclenche un processus de réparation : **l'hémostase**.

1.1.b.ii.2. Hémostase et coagulation

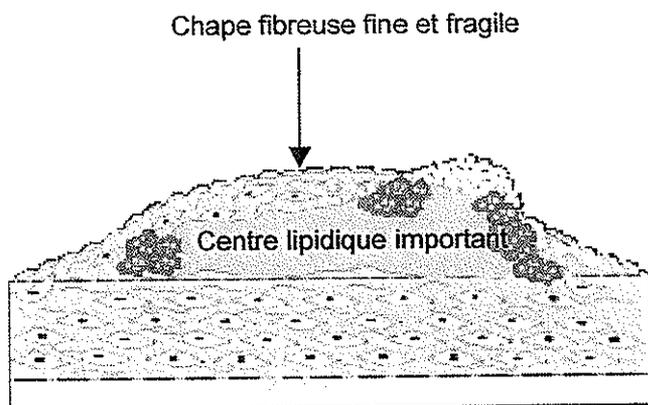
Conséquence d'une rupture de plaque d'athérome



Sources : documents internes BMS

Si la lésion endothéliale secondaire à la rupture de plaque est peu importante, le processus s'arrête à l'**hémostase primaire**, et conduit à la formation d'un **thrombus blanc** (constitué de plaquettes et de fibrinogène).

Formation du thrombus blanc

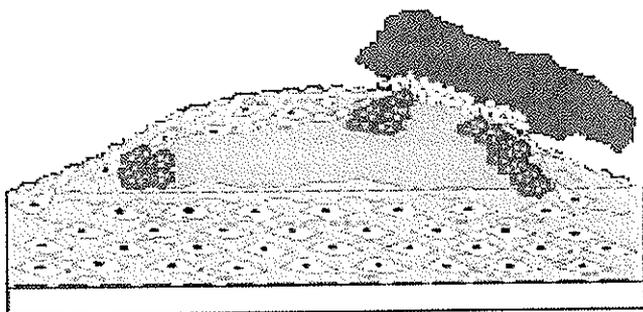


Sources : documents internes BMS

- Rupture ou érosion de la plaque
- Mise en contact du sang avec les éléments thrombogènes du noyau lipidique
- Adhésion plaquettaire
- Activation plaquettaire
- Agrégation plaquettaire
- Formation du thrombus blanc

Dans le cas d'une lésion plus importante de l'endothélium vasculaire, l'hémostase primaire est complétée par la **coagulation** qui aboutit au **thrombus rouge** (plaquettes + fibrine + globules rouges).

Formation du thrombus rouge



Sources : documents internes BMS

- Formation de fibrine
- Formation du thrombus rouge
- Progression dans la lumière du vaisseau

Ces lésions peuvent avoir, dans 5 à 10% des cas, une origine **inflammatoire** ou infectieuse ; d'autres, plus rares, sont d'origine génétique, traumatique, voire toxique. Dans tous ces cas on parle d'**artérites**. Mais la plupart des lésions sont la manifestation de la maladie **athéromateuse** et on parlera alors d'**artériopathies**. Seules celles-ci seront étudiées ici.

1.2. Epidémiologie⁽²⁾

Un des rôles de l'épidémiologie est de quantifier la prévalence et l'incidence de la maladie dans les populations et d'évaluer ainsi la morbidité et la mortalité qui lui sont associées. Cette dernière évaluation est d'autant plus importante que l'AOMI constitue non seulement une complication de la maladie athéroscléreuse, mais s'avère être un indicateur puissant du développement ultérieur de maladies cardiovasculaires.

L'une des particularités de l'AOMI étant de présenter une longue phase de latence silencieuse, la prévalence et l'incidence doivent être évaluées dans ses formes symptomatiques et asymptomatiques

1.2.a. Prévalence^(2, 3, 4, 5, 6)

$$\text{Prévalence} = \frac{\text{Nombre de personnes affectées par une maladie}}{\text{Effectif de la population susceptible de présenter la maladie}}$$

La prévalence exprime la situation épidémiologique à un moment donné. Les éléments pris en compte dans la mesure de la prévalence de patients AOMI sont : l'âge, le sexe, le type de population (population générale ou patients hospitalisés), les habitudes alimentaires, le tabagisme, la consommation d'alcool et l'existence d'une autre pathologie démultipliant le risque, tel que le diabète.

Parmi les porteurs d'AOMI :

- plus de 90 % sont des **fumeurs**
- plus de 80 % sont des hommes
- plus de 50% sont dyslipidémiques
- plus de 30% sont hypertendus.

Le tabagisme multiplie par 5 la gravité et la rapidité d'évolution de la maladie.

La prévalence est plus élevée chez les hommes et augmente chez les personnes âgées, ainsi qu'en cas de tabagisme, de diabète et dans certaines études, en cas d'hypertension et d'hypercholestérolémie.

Enfin, les différentes situations géographiques des populations rendent compte de la disparité des prévalences observées : en effet, les gradients Nord/Sud et Est/Ouest existant pour les maladies cardiovasculaires sont également retrouvés dans les données épidémiologiques de l'AOMI.

Dans les différentes études de population, la prévalence de la claudication intermittente (douleur apparaissant à la marche, caractéristique d'une AOMI) chez les adultes d'âge moyen varie de 0,8 à 6,9% dans les pays industrialisés. La prévalence varie selon le test diagnostique utilisé : la mesure de l'IPS* (*expliquée plus tard*) est un moyen plus sensible pour le dépistage de l'AOMI : la prévalence de l'AOMI dépistée par la mesure de l'IPS (<0,9) a été retrouvée à 11% dans une population d'âge moyen de 65 ans ayant au moins un facteur de risque cardiovasculaire. Et selon deux études danoises, la prévalence des index inférieurs à la normale va de 3% pour les sujets âgés de moins de 60 ans à plus de 20% après 75 ans.

On estime que 1 à 2% de la population générale adulte est atteinte, soit environ **800.000** cas en France. Mais ce chiffre est certainement sous-évalué car il concerne seulement les patients symptomatiques (présentant une claudication intermittente), dont le repérage est très imparfait. Le nombre réel est vraisemblablement 3 fois plus élevé.

1.2.b. Incidence ⁽²⁾

L'incidence permet de mesurer la survenue de nouveaux cas. Le terme général d'incidence recouvre deux notions différentes (qui ne sont pas toujours clairement distinguées) : risque ou incidence cumulée, et taux d'incidence.

L'incidence de l'AOMI a donné lieu à un nombre moindre d'études, puisqu'elle se calcule à partir de suivi à long terme des cohortes. Ainsi, l'étude de Framingham*, étude de référence en la matière, indique une incidence annuelle de 3,6‰ chez les hommes et 1,8‰ chez les femmes, après un suivi de 26 ans ; l'incidence chez la femme est voisine de celle de l'homme de 10 ans plus jeune. Mais l'ensemble des études permet d'évaluer **l'incidence en population générale française à 2,5‰** soit **100.000 nouveaux cas** d'AOMI diagnostiqués par an.

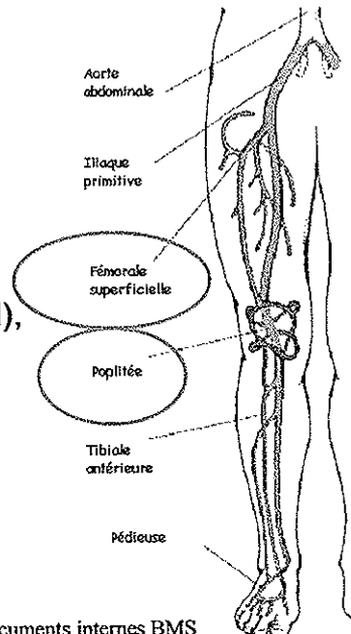
* Voir lexique

1.3. Physiopathologie (1, 7)

A côté des caractères généraux de l'athérosclérose, l'AOMI a, comme son nom l'indique, la particularité d'être oblitérante au niveau des membres inférieurs.

Arbre artériel des membres inférieurs

Les plaques d'athérome peuvent se développer à tout niveau de l'arbre artériel du membre inférieur (MI), avec des localisations privilégiées au niveau de la fémorale et de la poplitée.



Sources : documents internes BMS

Les lésions athéromateuses évoluent par stades successifs. Son évolution la plus fréquente est la formation d'une sténose, qui rétrécit progressivement la lumière vasculaire.

Stades successifs de l'athérotrombose



Sources : documents internes BMS

La maladie athérombotique au niveau des membres inférieurs peut être asymptomatique lorsque la sténose est modérée. Mais dès que le rétrécissement atteint 70% de la lumière, le débit sanguin diminue en dessous de la sténose, créant une ischémie tissulaire. L'apport d'oxygène aux muscles est alors insuffisant (hypoxie) d'abord à l'effort, au cours de la marche (claudication intermittente), puis progressivement au repos avec des troubles trophiques (ulcération, gangrène). Les répercussions cliniques deviennent de plus en plus lourdes. A terme l'artère peut être entièrement oblitérée, avec interruption totale de vascularisation en dessous de la sténose.

Tant que la maladie se développe progressivement, une circulation collatérale de suppléance peut se développer : le débit sanguin se réoriente vers des artères de plus petit calibre, qui assurent la vascularisation des muscles en dessous de la sténose. Dans ce cas, le tableau clinique sera moins défavorable.

1.4. Facteurs de risque de l'AOMI ^(8, 2)

Les facteurs associés au développement de l'AOMI ont fait l'objet de nombreuses recherches. De grandes enquêtes épidémiologiques dont l'enquête de Framingham* ont été planifiées pour déterminer les facteurs de risque qui, lorsqu'ils sont présents, accroissent le risque de survenue de l'athérosclérose et de ses complications coronaires notamment.

Nombre de facteurs de risque, modifiables ou non modifiables, sont communs aux principales localisations (coronaire, carotide et membres inférieurs) de l'athérombose.

L'AOMI présente les facteurs de risque retrouvés en général dans la maladie athéroscléreuse, parmi lesquels se détachent le tabagisme et le diabète.

- Le tabagisme

Le tabagisme ou plus spécifiquement, le fait de « fumer la cigarette » est un facteur de risque majeur de l'AOMI. Il est l'archétype du facteur dont la diminution ou l'annulation réduit de façon significative les risques de l'athérosclérose en cours d'évolution.

Les études transversales de populations indiquent que le risque relatif d'AOMI chez les fumeurs est de 1,5 à 3,5 fois celui des non-fumeurs. L'analyse multivariée montre que le tabagisme est le facteur de risque de l'artériopathie occupant le premier rang, plus fortement lié à l'apparition d'une AOMI qu'au développement d'une cardiopathie ischémique. L'étude de Framingham révèle que 78% des claudications intermittentes sont attribuables au tabagisme.

On émet plusieurs hypothèses sur le rôle du tabac dans l'athérogénèse :

- vasoconstriction cutanée par activation du système sympathique
- action directe sur les cellules endothéliales, favorisant l'activation plaquettaire
- hypoxie tissulaire
- augmentation de la perméabilité de l'endothélium au cholestérol LDL
- augmentation du taux de fibrinogène, favorisant la formation d'in thrombus.

Un artéritique doit impérativement arrêter de fumer. On estime que le seul arrêt du tabac augmente de 15% le périmètre de marche.

Les autres facteurs de risque devront également être pris en charge et corrigés

- **Le diabète**

Les sujets diabétiques sont considérablement exposés au risque de développer une artériopathie des membres inférieurs. Ce risque est 2 à 5 fois plus élevé que dans le reste de la population. En effet, les atteintes vasculaires périphériques constituent une complication bien connue du diabète. Après un suivi de 20 ans dans l'étude de Framingham, l'incidence de la claudication intermittente était de 12,5‰ personnes par an chez les patients diabétiques contre 3,3‰ chez les sujets non diabétiques.

D'autres facteurs de risque de l'athérosclérose, l'hypertension et les dyslipidémies, ont été systématiquement recherchés dans l'étiologie de l'AOMI.

- **l'hypertension artérielle**

Dans l'étude de Framingham, le risque de claudication intermittente après un suivi de 26 ans était 3 fois supérieur chez les sujets dont la pression artérielle était la plus élevée, le lien avec la pression systolique étant plus fort qu'avec la pression diastolique.

Cependant, l'étude de Bâle n'a pas démontré un lien indépendant entre pression systolique et claudication intermittente ; cela laisse planer un doute quant au rôle de l'hypertension dans l'apparition d'une AOMI, l'hypertension pouvant être en partie secondaire à l'atteinte artérielle, et notamment à la composante scléreuse de l'athérosclérose.

- **L'hypercholestérolémie**

L'étude de Framingham a montré que l'accroissement du taux de cholestérol total augmentait la probabilité d'incidence de claudication intermittente

- **La sédentarité.**

1.5. Bilan clinique d'une AOMI

1.5.a. Signes cliniques d'une AOMI ⁽¹⁾

Les signes cliniques permettant d'orienter ou de confirmer un diagnostic d'AOMI sont les suivants, cités par ordre de gravité croissante :

- **Disparition du pouls à la jambe ou au pied :**

Le pouls s'estompe en aval de la sténose. On peut ainsi noter, selon la localisation de celle-ci, la disparition du pouls tibial postérieur (derrière la malléole interne), du pouls pédieux antérieur (sur le dessus du pied), du pouls poplité ou exceptionnellement du pouls fémoral.

- **Baisse de la pression artérielle à la cheville :**

Dans les conditions physiologiques, la pression systolique à la cheville est égale à la pression systolique au bras. La baisse de la PAS* à la cheville est un signe d'obstruction artérielle au-dessus.

- **Douleur apparaissant à la marche ; « claudication intermittente » :**

Quand la sténose est modérée, la douleur ne survient qu'à l'effort. Elle apparaît toujours au bout de la même distance, qui définit le périmètre de marche. Le sujet boîte et doit s'arrêter. L'arrêt suffit à faire disparaître la douleur.

* Voir lexique

Avec l'aggravation de la maladie, la claudication se produit pour des distances de plus en plus courtes : raccourcissement du périmètre de marche.

- ***Douleur persistant au repos « douleur de décubitus »***

Puis l'hypoxie apparaît quand la jambe est étendue car le débit sanguin est insuffisant pour alimenter l'extrémité de la jambe : c'est la douleur de décubitus. Il suffit de laisser pendre la jambe en dehors du lit pour irriguer la jambe et le pied et dissiper la douleur.

- ***Troubles de la microcirculation, troubles trophiques, gangrène.***

Enfin les troubles de la microcirculation se traduisent par des troubles trophiques (marbrures de la peau, dépilation) puis des ulcérations et la gangrène.

1.5.b. Classification ^(1, 7, 9)

*Pour évaluer les stades de sévérité de l'AOMI, la classification de **LERICHE ET FONTAINE**, fondée sur la clinique reste la plus utilisée.*

Classification de Leriche et Fontaine

Stade I	Asymptomatique Atteinte modérée ou activité physique du sujet insuffisante pour révéler les symptômes. Une recherche systématique des pouls met en évidence la baisse ou la disparition du pouls en avant de la lésion (pouls pédieux, tibial, poplité ou fémoral).
Stade II	Ischémie d'effort : stade de la claudication intermittente. Douleur à l'effort. Réduction progressive du périmètre de marche
Stade III	Ischémie de repos : douleurs de décubitus Elles sont soulagées quand la jambe est en position déclive. Peau froide et marbrée, dépilation. AEG*, fatigue.
Stade IV	Troubles trophiques. Ischémie totale avec nécrose tissulaire : ulcérations au niveau des orteils ou du talon. Gangrène

Source : ANAES, juin 2002
Documents internes BMS

* Voir lexique

Le **stade I**, asymptomatique, dure en moyenne de 5 à 10 ans.

La durée du **stade II** dépend de l'importance du périmètre de marche, déterminée par l'activité physique du patient. Tant que la douleur n'apparaît qu'après 5 voire 10 kilomètres de marche, le patient ne consultera pas, retardant d'autant le diagnostic et la prise en charge.

Le **stade III**, en revanche, ne dure jamais plus de quelques jours : les troubles du sommeil incitent le patient à consulter rapidement.

Le **stade IV**, qui est le stade ultime de la maladie, peut évoluer rapidement vers la gangrène et l'amputation.

Toutefois, cette classification ne constitue qu'un élément d'orientation sur la sévérité de la maladie artérielle. Certains patients, dont l'AOMI est authentifiée par les explorations hémodynamiques, ne sont pas limités dans leur périmètre de marche du fait de la réduction de leur activité physique. La maladie peut donc se révéler d'emblée par un stade plus avancé que la claudication intermittente. Mais la douleur est parfois absente, en particulier chez le patient diabétique dont la maladie se révèle souvent par un trouble trophique.

La classification proposée par la Society for Vascular Surgery/International Society for Cardiovascular Surgery (SVS/ISCS) est plus récente. Elle prend en compte la symptomatologie clinique et les résultats d'explorations non invasives évaluant l'état hémodynamique.

Catégories cliniques de l'ischémie chronique de la SVS*/ISCS*

Grade	Catégorie	Description clinique	Examens permettant le recueil de critères objectifs
0	0	- Asymptomatique - Pas de maladie artérielle obstructive hémodynamiquement significative	Epreuve de marche sur tapis roulant ou test d'hyperhémie
I	1	Claudication légère	- Epreuve de marche sur tapis roulant - Evolution de la pression artérielle à la cheville après exercice
	2	Claudication modérée	Epreuve de marche sur tapis roulant
	3	Claudication sévère	Evolution de la pression artérielle à la cheville après exercice
II	4	Douleur de repos ischémique	- Pression à la cheville au repos - Pression au gros orteil - Enregistrement par pléthysmographie
III	5	Perte tissulaire mineure (ulcération, gangrène focalisée avec ischémie diffuse du pied)	
	6	Perte tissulaire majeure (s'étendant au delà du métatarse, l'appui du pied ne pouvant plus être préservé)	

Source : d'après l'ANAES, juin 2002

La classification de Leriche et Fontaine est utile en clinique mais ne rend pas toujours compte de la sévérité de la maladie. Plus récente, la classification SVS*/ISCS* permet une appréciation plus précise de la maladie.

I.6. Diagnostic

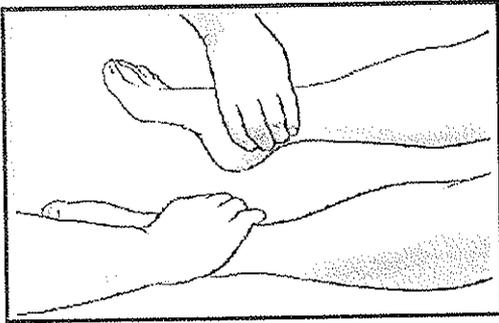
I.6.a. Examens cliniques (7, 10, 11)

- **Rechercher les pouls périphériques**

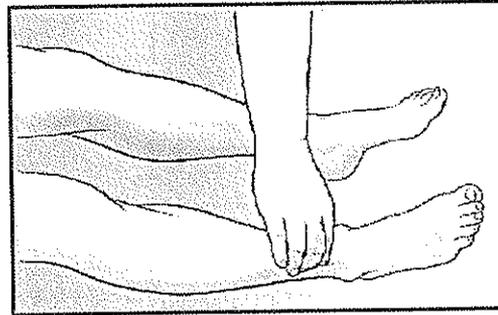
La présence de pouls pédieux et tibiaux postérieurs bien frappés et symétriques exclut avec une grande fiabilité la présence d'une AOMI. Par contre la diminution ou l'abolition d'un pouls fait suspecter une AOMI.

* Voir lexique

Palpation simultanée des pouls tibiaux postérieurs



Recherche du pouls péronier si le pouls tibial postérieur est non perçu



Mais la seule palpation des pouls ne suffit pas pour identifier l'artériopathie asymptomatique. La non perception ou la mauvaise perception des pouls de cheville rend nécessaire la mesure de l'IPS (Indice de Pression Systolique).

- **Evaluer les facteurs de risque**

L'association tabagisme en cours/sexe masculin/antécédents coronariens ou d'AVC doit faire rechercher une abolition des pouls.

L'interrogatoire doit aboutir à une information sur :

- **La douleur à la marche :**

C'est une douleur à type de crampe siégeant au mollet, déclenchée par l'exercice, obligeant le malade à s'arrêter, et disparaissant quelques minutes après l'effort ; on parle de claudication intermittente. Le siège de la douleur renseigne sur le niveau de l'atteinte artérielle. L'évaluation du périmètre de marche est essentielle car elle permet d'évaluer l'aggravation de la maladie mais aussi l'efficacité du traitement lorsque la pathologie est prise en charge.

- **La douleur de décubitus :**

Elle traduit une ischémie permanente. Typiquement, il s'agit de douleurs permanentes, présentes aussi bien à l'effort qu'au repos, en particulier la nuit. Elles sont améliorées par la position jambes pendantes au bord du lit ou la station debout, du fait de la majoration locale de la pression artérielle.

Le patient ressent un engourdissement qui débute au niveau du gros orteil ou de l'avant pied après quelques minutes ou souvent quelques heures de décubitus. La couleur du pied est pâle ou cyanosée.

- **Les troubles trophiques :**

La jambe, dont la perfusion est réduite de façon chronique, peut être amaigrie (perte de masse musculaire) et dépilée.

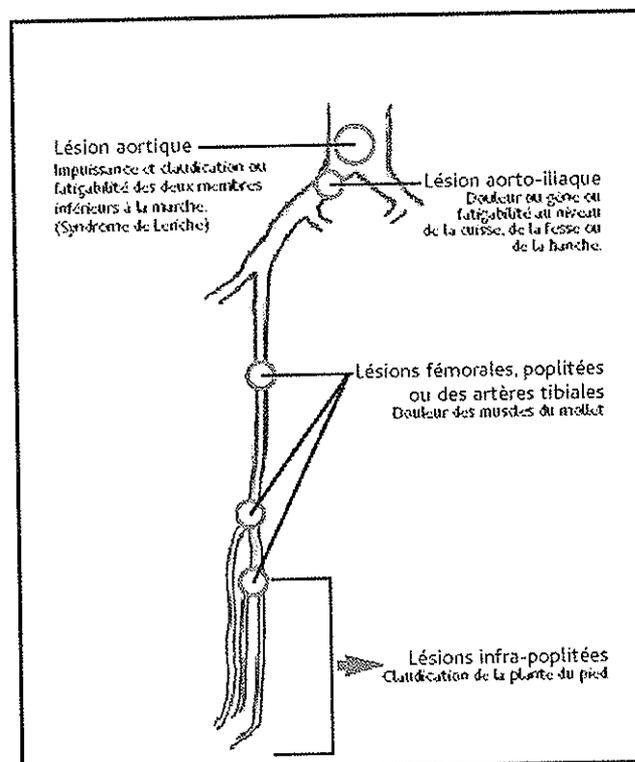
Quand l'ischémie est importante :

- Le pied est cyanosé en déclivité et la peau est sèche
- Des plaies ayant pour caractéristiques d'être petites, rondes,

creusantes et à bord net, peuvent apparaître au niveau des zones de contact : bord externe du pied, talon ,orteils.

La gangrène correspond au stade ultime de l'ischémie. Elle est plus ou moins bien limitée, humide (gangrène initiale) ou sèche. Elle peut être complètement indolore, notamment chez le patient diabétique atteint de neuropathie. Dans ces cas là, l'examen clinique sera complété par la prise de pressions distales, la palpation des pouls distaux et l'auscultation des artères fémorales.

Arbre artériel des membres inférieurs et symptômes associés



Source : Losy F, Ed. Masson. 2002
ANAES Juin 2002.

1.6.b. Examens complémentaires

Les examens complémentaires sont nécessaires afin de localiser et évaluer l'importance des sténoses.

1.6.b.i. **Artériographie** ^(1, 2)

L'artériographie est considérée comme la référence absolue en matière de diagnostic de l'AOMI. Cependant, c'est une méthode invasive exposant le patient à un risque non négligeable de complications (risque anesthésique + risque infectieux + risque allergique...) et d'accidents parfois mortels. Ce geste se fait au bloc opératoire et nécessite une surveillance pendant les 24 heures suivantes. L'artériographie se fera donc uniquement en prévision d'une revascularisation (pour préciser la localisation des occlusions) ou *a posteriori*, pour en évaluer le résultat. C'est pourquoi les techniques non invasives sont nécessaires, en particulier dans le diagnostic de l'AOMI asymptomatique en population générale.

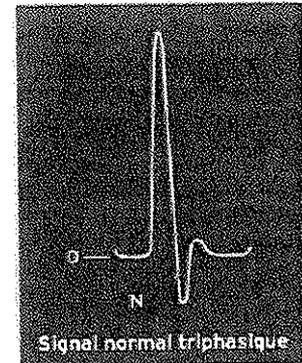
1.6.b.ii. **Echo-Doppler artériel** ^(2, 9, 12, 13)

De nombreuses méthodes, utilisées en milieu spécialisé, permettent d'étudier les variations de paramètres hémodynamiques, indicatives d'éventuelles altérations de l'état vasculaire. La plupart de ces techniques sont surtout utiles pour déterminer le stade clinique de la maladie.

L'Echo-Doppler est une méthode qui associe à une échographie artérielle, permettant de localiser les lésions, un examen Doppler avec analyse spectrale. C'est l'examen de première intention réalisé chez un patient ayant une AOMI puisque c'est l'examen non invasif le plus performant pour localiser les lésions athérotrombotiques. Il permet d'apprécier précisément les caractéristiques anatomiques et les lésions de l'arbre artériel. La sévérité des lésions est définie suivant plusieurs critères :

- Un signal **triphase** signifie que *l'artère est normale* :

Le signal Doppler artériel normal est triphasique : d'abord une grande onde positive, puis une petite onde de reflux, et enfin une deuxième onde positive de faible amplitude liée à la compliance des gros troncs.

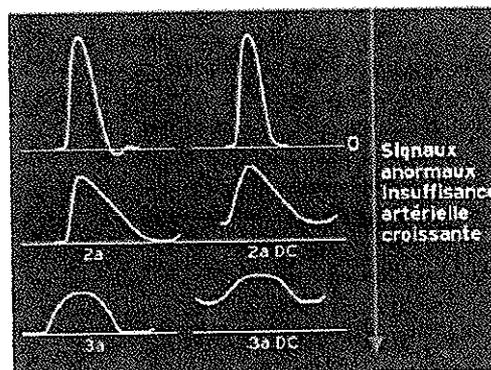


- Le signal peut n'être que **biphasique** chez les sujets/patients dont la souplesse artérielle est altérée (grand âge, HTA sévère, insuffisance rénale chronique évoluée, diabète ancien...)

- un signal **monophasique** est à priori anormal témoignant d'une AOMI

Signaux artériels Doppler anormaux

- o 1 à 19% de sténose
- o 20 à 49% de sténose
- o 50 à 100% de sténose



- La **disparition du flux** correspond à une **occlusion totale**

Une méthode d'analyse des spectres par ordinateur permet d'augmenter la précision de la mesure jusqu'à 83%. La sensibilité et la spécificité de l'échographie-Doppler varient respectivement de 50 à 82% et de 92 à 98% pour des sténoses supérieures ou égales à 50%.

1.6.b.iii. **L'IPS (Index de Pression Systolique) ⁽⁹⁾**

En pratique quotidienne, la mesure de l'IPS est un moyen simple de porter le diagnostic clinique d'artériopathie des membres inférieurs dès lors qu'il est inférieur à 0,90. L'IPS a de plus une valeur pronostique importante.

L'IPS est défini par le rapport :

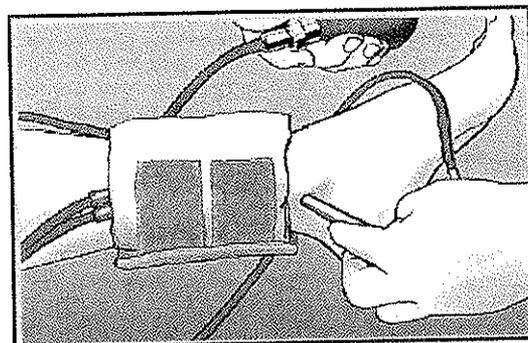
$$\text{IPS} = \frac{\text{Pression Artérielle Systolique à la cheville (mm Hg)}}{\text{Pression Artérielle Systolique au bras (mm Hg)}}$$

L'IPS est un bon indicateur d'évolution de la maladie : plus il est bas, plus l'atteinte est sérieuse. C'est une variable physiologique fluctuant dans une certaine fourchette de valeurs dont la normale est de $1,10 \pm 0,10$. Les seuils de normalité sont 0,90 et 1,30.

- En dessous de 0,90 il affirme une AOMI avec une sensibilité de 95 % et une spécificité voisine de 100 %.
- Au-dessus de 1,30, il définit une médiacalcosé jambière partielle ou calcification de la média ce qui signifie que les artères de la jambe sont indurées, comme dans les macroangiopathies du diabète.

Mesure de la Pression Artérielle à la cheville avec une sonde Doppler

On mesure la PAS à la cheville grâce à un **brassard** adapté et à un **Doppler**.
(Le stéthoscope ne suffit pas)



La PAS au bras est prise normalement.

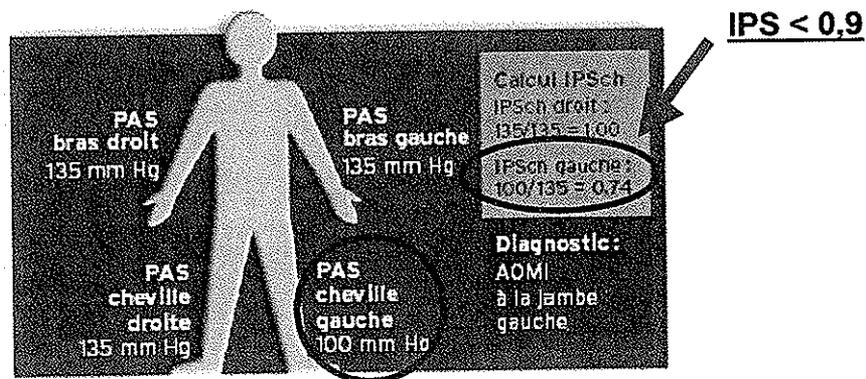
La combinaison de signaux Doppler normaux et d'un index de pression à la cheville normal exclut une AOMI avec une fiabilité supérieure à 90 %.

D'un examen à l'autre, une variation d'IPS de 15 % peut être une erreur de mesure ou peut être due à la variabilité physiologique. Par contre, une variation de 30 % est très significative.

On distingue 3 niveaux de gravité en fonction de l'IPS :

- IPS = 0,75 à 0,9 : artériopathie compensée (circulation collatérale efficace)
- IPS = 0,5 à 0,75 : artériopathie décompensée (circulation collatérale dépassée ou inexistante)
- IPS < 0,50 : artériopathie sévère

Mesure de l'IPS chez un homme de 55ans hypertendu traité



1.7. Risques cardiovasculaires

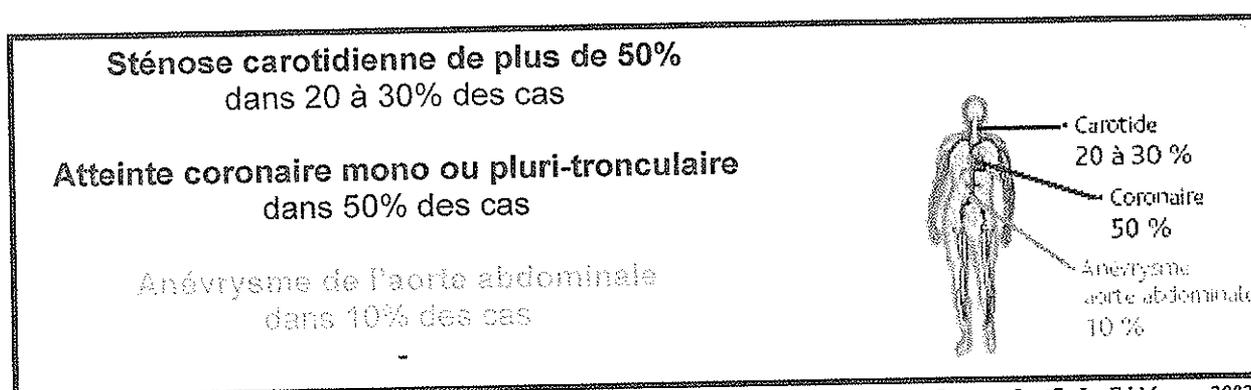
1.7.a. AOMI = marqueur fort du risque artériel global ⁽¹⁾

L'AOMI est une maladie artérielle. L'évolution locale de l'AOMI, bien qu'affectant la qualité de vie du patient claudicant est rarement mortelle par amputation ou gangrène. En revanche, l'évolution générale est dominée par l'atteinte athéromatose de territoires artériels autres que celui des membres inférieurs. C'est le marqueur d'une atteinte athéromateuse diffuse, affectant d'autres territoires, en particulier le cœur et le cerveau : le patient artéritique est un polyvasculaire. En effet si des sténoses apparaissent aux membres inférieurs, il est très probable qu'il en existe aussi sur des artères de plus petit calibre, plus ramifiées ou à moindre débit, par exemple les artères coronaires, carotides ou cérébrales.

1.7.b. Fréquence des atteintes associées à l'AOMI ^(1, 14)

Le pronostic à long terme de ces patients est grevé par le risque élevé de morbidité et de mortalité cardiovasculaire. Ces complications souvent coronariennes, représentent la principale cause de mortalité du sujet artérielle suivies des complications cérébrovasculaires ou aortiques.

Fréquence des atteintes associées chez le patient artériopathe

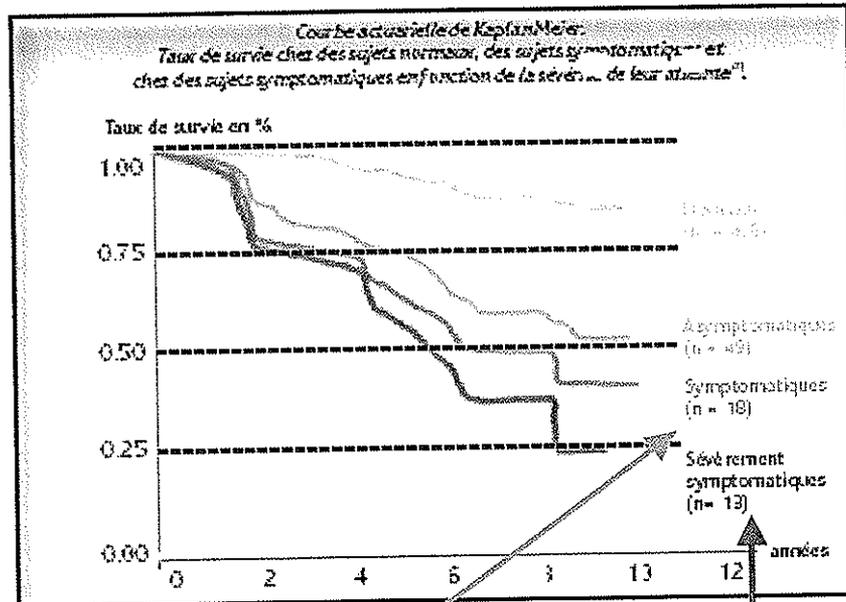


1.7.c. Corrélation entre sévérité de l'AOMI et mortalité cardio-vasculaire ^(9, 15)

En règle générale, la survie est nettement diminuée par le caractère symptomatique de l'artériopathie et par la sévérité des symptômes. Il existe une corrélation très étroite entre la sévérité de l'artériopathie et la mortalité cardiovasculaire. Plusieurs études ont montré que la baisse de l'index de pression systolique était un marqueur indépendant de morbi-mortalité cardio-vasculaire.

Courbe actuarielle de Kaplan Meier

Taux de survie chez des sujets normaux, des sujets asymptomatiques et chez des sujets symptomatiques en fonction de la sévérité de leur atteinte



Source : Criqui. J. Med. 1992

Sujets claudicants

Sujets avec anomalie de l'IPS et de la vitesse sanguine

Plus l'AOMI est sévère, plus le risque de morbi-mortalité cardio-vasculaire augmente. Chez les patients artériopathes, le risque de décès par atteinte coronaire ou maladie cardio-vasculaire est 15 fois plus élevé que les sujets indemnes d'AOMI.

1.8. Evolution / Complications de l'AOMI

L'AOMI a deux évolutions possibles : amélioration ou aggravation locale ou générale

1.8.a. L'amélioration

La simple correction des facteurs de risque, en particulier tabagisme, diabète, sédentarité et dyslipidémies, permet une amélioration clinique en quelques mois, avec régression des signes et augmentation du périmètre de marche.

I.8.b. L'aggravation

I.8.b.i. Locale ^(1, 16)

L'aggravation locale est le plus souvent chronique : l'augmentation de la sténose s'accompagne d'une hypoxie croissante et passage d'un stade à l'autre (stade I à IV), jusqu'à la gangrène et l'amputation.

On peut observer aussi, mais très rarement, un épisode aigu avec rupture de plaque et formation d'un thrombus, pouvant être responsable d'une ischémie aiguë du membre inférieur. L'ischémie aiguë des membres inférieurs se définit comme une ischémie de début brutal, survenant sur un membre où la collatéralité n'assure pas de suppléance efficace et menaçant donc, de façon immédiate, la viabilité du membre.

I.8.b.ii. Générale ^(6, 7, 17)

Le patient artériopathe est souvent polyvasculaire et présente alors des lésions athéromateuses dans d'autres territoires.

Le taux de survenue d'un nouvel accident ischémique à 5 ans chez le patient artériopathe est :

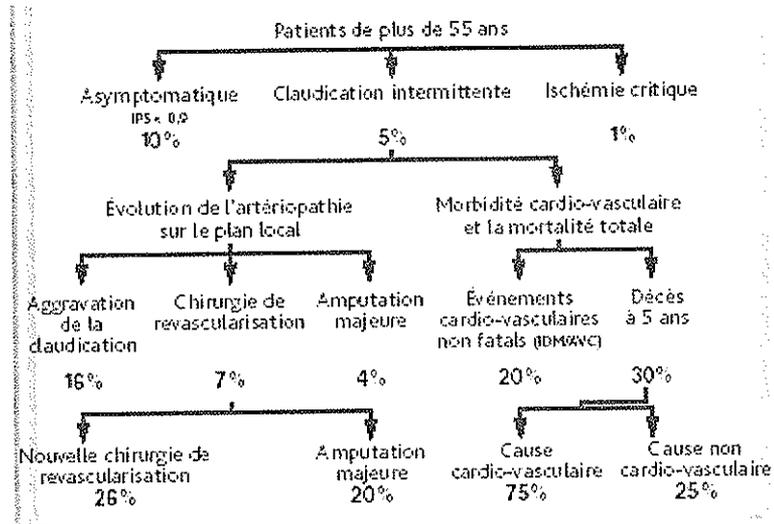
- de 5% dans le territoire cérébro-vasculaire
- de 15% dans le territoire coronaire

20 % des patients atteints d'AOMI décèdent, à 5 ans, d'une origine cardio-vasculaire
A 10 ans, c'est 1 patient artériopathe sur 2 qui décède.

Chez le sujet coronarien, le risque de décès à 10 ans est multiplié par 6,6 si une AOMI est associée.

De ce fait, l'AOMI doit être redoutée non pas tant sur son évolution locale que pour son évolution générale. L'AOMI est donc un signe d'alarme car marqueur fort du risque artériel global, et c'est pour cette raison que le dépistage et le contrôle précoce de la maladie athérothrombotique sont essentiels dans la prise en charge de l'AOMI.

Epidémiologie et évolution de l'AOMI dans une population âgée de plus de 55 ans



Source : Weitz JI. et al. *Circulation*. 1996

II. Prise en charge d'un patient artériopathe

Comme nous l'avons vu dans la partie I, l'AOMI est une maladie grave dont le pronostic est sombre.

Dans cette partie, seront déclinés les moyens thérapeutiques médicaux et chirurgicaux permettant de prendre en charge cette pathologie.

II.1. Traitement médical ⁽¹⁾

Le traitement médical repose sur un **objectif triple** :

- Correction des facteurs de risque (tabac, diabète, surcharge pondérale, HTA)
- Soulagement du patient en améliorant l'ischémie
- Prévention secondaire de l'athérosclérose.

Les résultats des grandes études récentes ont permis de standardiser les moyens et les objectifs. Si la prise en charge de l'ischémie aiguë et de l'ischémie critique des membres inférieurs est toujours du ressort d'une équipe hospitalière, le traitement du claudicant revient en majeure partie au praticien de ville.

II.1.a. Correction des facteurs de risque ^(1, 18)

II.1.a.i. **Tabac**

L'arrêt du tabac est aussi essentiel que difficile à obtenir. Le recours à la substitution nicotinique doit être quasi systématique, en l'absence de contre-indication.

II.1.a.ii. **Diabète**

L'équilibre glycémique chez le diabétique est efficace et nécessite une attitude thérapeutique agressive.

II.1.a.iii. Correction du surpoids

La correction d'une surcharge pondérale est souhaitable car elle diminue l'insulinorésistance et améliore la distance de marche.

II.1.a.iv. Hypertension artérielle

L'objectif tensionnel chez l'hypertendu artéritique est de 140/90 mmHg selon l'ANAES. Les inhibiteurs calciques (dihydropyridines) ont toute leur place dans cette indication.

II.1.a.v. Dyslipidémie

Les résultats de l'étude HPS* simplifient la prescription des statines chez l'artériopathe ; cette étude a en effet démontré, en prévention secondaire, une réduction du risque de mortalité globale et cardiovasculaire de 24% chez les patients prenant 40mg/j de simvastatine.

Grâce à l'étude HPS*, ZOCOR® vient d'étendre son indication en prévention secondaire, chez les patients artéritiques, quel que soit leur taux de cholestérol :

« Prévention des complications cardiovasculaires **chez les patients ayant des antécédents** de maladie coronaire avérée, d'accident vasculaire cérébral, d'artériopathie périphérique, avec ou sans hyperlipidémie associée ».

II.1.b. Soulager le patient en améliorant l'ischémie ^(1, 18)

II.1.b.i. La reprise de la marche

Le patient doit être encouragé à marcher un minimum d'une heure par jour afin de développer une circulation artérielle collatérale pour élargir progressivement son périmètre de marche.

* Voir lexique

II.1.b.ii. Les traitements vasoactifs

De nombreux médicaments vasodilatateurs ou anti-ischémiques ont été essayés dans cette pathologie. Quatre molécules ont montré une certaine efficacité et présentent l'indication suivante :

« Traitement symptomatique de la claudication intermittente des Artériopathies Chroniques Oblitérantes des Membres Inférieurs (au stade 2) »

Ce sont des **vasodilatateurs périphériques** :

- PRAXILENE® (naftidrofuryl), améliore le métabolisme musculaire ; il a montré un allongement du périmètre de marche et la diminution du recours à la chirurgie.
- FONZYLANE® (buflomédil) améliore le périmètre de marche.
- TORENTAL® (pentoxifylline) améliore les conditions de vie et augmente le périmètre de marche.
- TANAKAN® (extraits de ginkgo biloba) a également montré une amélioration de la distance à la marche.

Mais devant le bénéfice minime sur le périmètre de marche, la prescription de ces traitements a fait l'objet de RMO* :

- prescription limitée aux patients présentant des signes fonctionnels
- ne pas associer plusieurs vasodilatateurs

II.1.b.iii. Les traitements adjuvants (antalgiques)

La douleur répond mal aux antalgiques classiques. Il est préférable de recourir d'emblée à des antalgiques puissants : DI-ANTALVIC®, PRODAFALGAN®, TEMGESIC®, SKENAN®.

Chez le sujet jeune, lorsque le retentissement fonctionnel est majeur, la revascularisation peut-être discutée dès le bilan initial.

* Voir lexique

II.1.c. Réduire la morbidité cardiovasculaire ^(1, 19)

Une trithérapie peut être mise en place, chacune de trois classes suivantes ayant montré un bénéfice en terme de morbidité cardiovasculaire :

- Antiagrégants plaquettaires (AAP)
- Statines
- Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion (IEC)

Les β -bloquants cardiosélectifs peuvent être logiquement utilisés au stade de la claudication dans une stratégie de prévention d'évènements coronaires.

En effet, la prescription de bisoprolol (DETENSIEL®, SOPROL®, CARDENSIEL®, CARDIOCOR®) a montré une réduction du risque préopératoire immédiat de mort cardiovasculaire chez les patients à haut risque.

II.1.c.i. **Les antiagrégants plaquettaires** ^(1, 18, 20)

Il n'y a pas d'indication en première intention, à prescrire une association d'AAP.

- **L'aspirine** (CARDIOSOLUPSAN®, KARDEGIC®)

En 1 prise quotidienne et à petite dose, l'aspirine a permis, versus placebo, une réduction relative de 23% du risque de décès, d'IDM ou d'AVC, dans une méta-analyse portant sur + de 9.000 artéritiques.

La dose efficace se situe entre 75 et 325 mg/j. Mais, à ce jour, **l'aspirine n'a aucune indication dans l'AOMI** .

- **TICLID®** (ticlopidine)

Il prévient les évènements ischémiques majeurs, en particulier coronariens. Ce bénéfice est validé chez les patients souffrant d'une AOMI stade 2. Malgré cette indication, **TICLID® n'est plus prescrit** en raison de ses effets secondaires hématologiques (neutropénie, thrombopénie).

- **PLAVIX®** (clopidogrel)

Chez les artériopathes, il réduit de 23,8% par rapport à l'aspirine, le risque relatif de survenue d'un événement ischémique majeur (décès d'origine vasculaire, IDM ou AVC). La dose efficace est de 75mg/j. Ce bénéfice est validé par une **indication chez les patients ayant une AOMI établie**

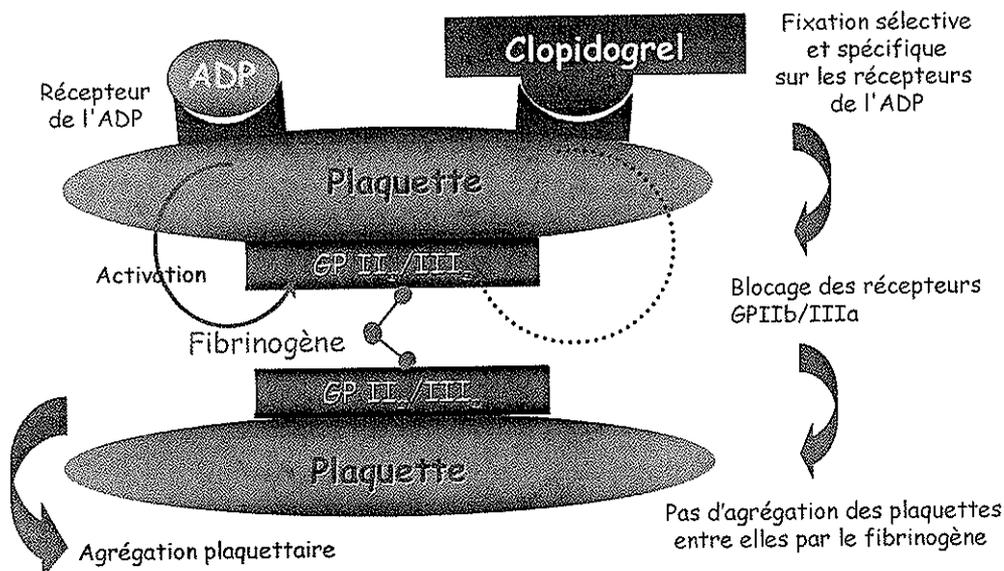
II.1.c.ii. Focus Plavix ^(1, 18)

Plavix® (clopidogrel) est un antiagrégant plaquettaire de la famille des thiénopyridines dont le chef de file est TICLID®. Il est issu de la recherche Sanofi-Synthelabo et co-développé avec BMS. Il a obtenu son AMM européenne le 15 juillet 1998 et a été commercialisé le 22 février 1999, en co-promotion SSF/BMS. Dans certains pays, il est en co-marketing : PLAVIX® (Sanofi- Aventis) / ISCOVER® (BMS)

II.1.c.ii.1. Mode d'action de Plavix®

Le clopidogrel se fixe sur les récepteurs de l'ADP (Adénosine diphosphate), empêchant la fixation des molécules d'ADP : le principal mécanisme d'activation des récepteurs GPIIb/IIIa est ainsi bloqué. L'activation plaquettaire n'aura pas lieu et le thrombus ne se formera pas.

Mécanisme d'action de Plavix®



Source : documents internes BMS

La fixation clopidogrel / récepteur est irréversible, et durera donc toute la durée de vie des plaquettes (les plaquettes vivent 8 jours avant d'être détruites par la rate). Ce mécanisme est distinct de celui de l'aspirine (il n'y a pas d'interférence avec la voie de la cyclo-oxygénase). On peut même voir une complémentarité entre les deux actions, qui justifiera l'association aspirine/clopidogrel dans l'étude CURE.

II.1.c.ii.2. Effet pharmacologique

La dose efficace de Plavix® recommandée par l'AMM est de 75mg/j en une prise de préférence au cours des repas.

Cette dose permet :

- une inhibition de l'agrégation plaquettaire significative dès le 1er jour
- d'atteindre un plateau d'équilibre entre le 3ème et le 7ème jour
- 75mg est la dose utilisée au cours des essais de phase III dans la suite du développement clinique de la molécule (études CAPRIE, CURE, PCI-CURE)

Une dose de charge de 300 mg permet d'obtenir un effet plus précoce et d'atteindre plus rapidement le plateau d'équilibre. Cette dose de 300mg, en une prise, sera utilisée dans les syndromes coronaires aigus sans sus-décalage de ST, en association à l'aspirine (étude CURE).

II.1.c.ii.3. Paramètres pharmacocinétiques

L'absorption du clopidogrel n'est pas modifiée par les aliments. C'est une prodrogue c'est à dire qu'il est nécessaire qu'elle soit activée par le foie. Sa liaison aux protéines plasmatiques est supérieure à 90%. Son élimination s'effectue par la voie rénale ou la voie digestive. Sa demi-vie d'élimination est de 8h. En cas d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique sévère, les taux sériques augmentent sans modification du TS (temps de saignement).

III.1.c.ii.4. Indications

Le clopidogrel est indiqué dans la prévention des événements liés à l'athérombose. On retrouve dans la première indication les caractéristiques des patients de l'étude CAPRIE* qui étudie la prévention des récives ischémiques après :

- un **IDM** datant de quelques jours à 35 j
- un **AVC ischémique** de plus de 7 jours et de moins de 6 mois
- et chez les patients porteurs d'une **AOMI établie**

La deuxième indication a été obtenue à partir des résultats de l'étude CURE en septembre 2002 :

- chez les patients souffrant d'un **SCA sans sus-décalage de ST**, en association à l'aspirine

C'est le premier antithrombotique à obtenir une AMM aussi large.

II.1.c.ii.5. Posologie

Chez les adultes et sujets âgés :

- 1 comprimé de 75 mg en 1 prise quotidienne
- prise en dehors ou pendant les repas

Dans les SCA sans sus-décalage de ST :

- la dose de charge est de 300 mg (4 comprimés) en 1 prise, puis 75 mg/j
- le clopidogrel peut être associé à l'aspirine sans dépasser 100 mg/j
- les résultats de CURE* permettent une utilisation pendant 12 mois

Enfant et adolescent :

La tolérance et l'efficacité n'ont pas été démontrées chez les moins de 18 ans

II.1.c.iii. **Les anticoagulants** ⁽¹⁾

Les anticoagulants n'ont plus leur place en dehors de situations particulières comme la fibrillation auriculaire ou la prévention de thrombose de certains pontages artériels, l'indication étant alors posée par le chirurgien vasculaire.

II.2. Traitement chirurgical ⁽¹⁾

Nous avons vu que la prise en charge de la claudication intermittente revient en majeure partie aux médecins généralistes, alors que l'ischémie aiguë et critique des membres inférieurs est toujours du ressort du chirurgien vasculaire.

Parmi les 25% dont la claudication s'aggrave, seulement 20% sont opérés et 2% subissent une amputation majeure.

Dans cette partie, seront déclinées les différentes techniques à la disposition des chirurgiens vasculaires.

L'indication du traitement chirurgical est fonction :

- de la clinique du patient (stade de la maladie)
- du bilan lésionnel fourni par les données de l'Echo-Doppler et de l'artériographie
- du bilan préopératoire (évaluation cardiaque, rénale, respiratoire)

L'objectif du traitement chirurgical est de lever l'ischémie tissulaire en rétablissant le flux sanguin. Selon le stade de la maladie et le degré d'urgence, seront mises en places des méthodes percutanées ou chirurgicales.

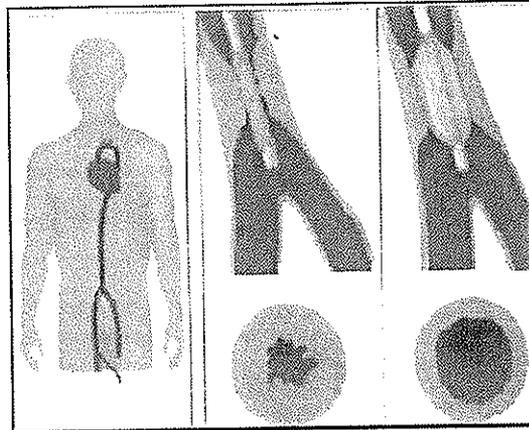
II.2.a. Méthodes percutanées

II.2.a.i. *Angioplastie Transluminale Percutanée*

L'angioplastie consiste à évaser le calibre du vaisseau rétréci à l'aide d'un ballonnet gonflable situé à l'extrémité d'un cathéter. Un guide radio-opaque est introduit dans l'artère et son extrémité est amenée au-delà de la lésion à traiter.

L'opération est menée sous contrôle endoscopique. Le cathéter est monté sur le guide et progresse jusqu'à la lésion à dilater. Le ballonnet est alors gonflé par l'injection d'un mélange de produit de contraste et de sérum glucosé. Les taux de complications majeures, à titre d'hématome, de faux anévrisme ou d'ischémie, ainsi que le performance de la technique sont variables selon le territoire concerné.

Angioplastie avec pose de STENT



Source : document interne BMS

II.2.a.ii. Endoprothèse (Stent)

Après dilatation artérielle, le vaisseau a tendance à revenir sur lui-même et à reproduire le rétrécissement. Ce phénomène est appelé la resténose. Il est donc intéressant d'introduire dans le vaisseau une prothèse artérielle qui maintiendra sa lumière ouverte. L'endoprothèse (ou stent) peut aussi être indiquée d'emblée, lorsque la région lésée est impossible à dilater, ou lorsque la lésion pariétale est importante et compliquée d'une dissection.

On évite de placer ces endoprothèses aux endroits des articulations ou sur des zones exposées à des coups violents, car elle peuvent facilement être déformées et ne reviennent pas à leur forme d'origine.

II.2.a.iii. Thrombolyse in situ

Dans le cas d'un thrombus récent (moins de 1 mois), un trombolytique est libéré pendant plusieurs heures sur le thrombus lui-même au moyen d'un cathéter.

II.2.a.iv. Thromboaspiration

L'aspiration d'un thrombus récent (moins de 15 jours) par un cathéter de gros calibre permet la désobstruction rapide d'une artère.

Toutes ces chirurgies de sauvetage sont nécessaires en urgence lors d'ischémies critiques ou aiguës mais elles n'évitent pas toujours le recours aux amputations mineures ou majeures.

II.2.b. Méthodes chirurgicales

Les deux principales techniques chirurgicales de vascularisation sont l'endartériectomie et le pontage.

II.2.b.i. Endartériectomie

C'est la technique la plus ancienne qui permet l'ablation de la plaque d'athérome jusqu'à la média. L'endartériectomie n'est utilisée que sur les plaques isolées de gros troncs (aorte, artères iliaques ou fémorales).

II.2.b.ii. Pontage

Le pontage est un « shunt » par dérivation parallèle. Il est nécessaire d'utiliser une veine saphène ou des prothèses (dacron, téflon, Gore-Tex).

Ces techniques présentent des complications à type de thrombose aiguë et de réocclusion (risque élevé si diamètre artériel inférieur à 6 mm). C'est pourquoi l'indication chirurgicale du membre inférieur doit être discutée et réservée à certaines situations.

II.2.b.iii. Amputation

L'amputation est le dernier recours si l'ischémie est très avancée et accompagnée d'une gangrène. Les lésions nécrotiques irréversibles imposent également une amputation. Le nombre d'amputations ne réduit pas mais aujourd'hui, elles sont pratiquées plus bas sur la jambe grâce aux techniques d'angioplastie.

II.2.b.iv. Conclusion

En cas d'un risque immédiat sur le membre inférieur (ischémie aiguë ou critique), un traitement chirurgical ou endoluminal peut être nécessaire pour réparer le vaisseau atteint ou créer une nouvelle voie d'irrigation. Sinon, le geste chirurgical est discuté après 6 mois de traitement bien conduit, avec persistance d'une claudication intermittente et l'absence d'amélioration de l'IPS (Index de Pression Systolique). Chez le sujet jeune, le geste chirurgical peut être discuté dès le bilan initial en cas de rétrécissement majeur (exemple : sténose iliaque serrée) responsable d'un rétrécissement fonctionnel sévère.

Les pontages fémoro-poplités et sous poplités sont indiqués avec parcimonie car l'occlusion secondaire des pontages (30% à 5 ans) est maintenant la cause principale de survenue d'ischémie aiguë et critique des membres inférieurs.

III. Bristol-Myers Squibb ⁽¹⁾

III.1. Historique

III.1.a. De 1858 à 1935: l'héritage des pionniers

1858 : Le docteur Edward Robinson Squibb, médecin de la marine américaine, fonde un laboratoire pharmaceutique à Brooklyn aux Etats-Unis.

1887 : William McLaren Bristol et John Ripley Myers, jeunes diplômés sans connaissance médicale particulière rachètent une usine de médicaments sur le déclin, située à Clinton, dans l'État de New York.

1892 : En association avec ses deux fils, le docteur Squibb crée la société "E.R.SQUIBB and Sons".

1898-99 : L'usine de William et John prend le nom de Bristol, Myers Company et déménage à New York. Nouvelle orthographe du nom de la société qui devient Bristol-Myers Company

1915 : Bristol-Myers Company développe des stratégies innovantes de commercialisation de produits de grande consommation et non plus seulement des médicaments délivrés uniquement sur prescription.

1929 : Bristol-Myers Company entre en cotation à la bourse de New York.

III.1.b. De 1935 à 1959 : à la conquête de l'Europe

1935 : En France, le docteur Camille Bru crée à Agen, l'Union de Pharmacologie Scientifique Appliquée, et débute la production du Normogastrol®

1938 : Création du Squibb Institute for Medical Research à Wallingford (Connecticut).

1944 : Squibb ouvre à New Brunswick (New Jersey) le plus grand centre mondial de production de pénicilline.

1945 : Bristol-Myers Company revient à la fabrication de médicaments de prescription, et plus spécifiquement de pénicilline et autres antibiotiques.

1946 : Squibb International compte 6 filiales en Amérique du Sud et en Europe.

1951 : Installation des premières unités UPSA de production à Agen : usine de "Guyenne" .

1956 : Création de Squibb France à Paris.

1958 : Le docteur Jean Bru accède à la Présidence des Laboratoires UPSA.

1959 : Bristol-Myers débute une politique d'expansion et acquiert Clairol, spécialiste des produits colorants pour les cheveux.

III.1.c. De 1960 à 1990 : une politique d'expansion et de modernisation

1960 : Création de Bristol France à Paris. La fabrication et le conditionnement sont confiés à des façonniers extérieurs, les Laboratoires Diamant. Les Laboratoires UPSA lancent l'Aspirine vitaminée C effervescente et installent une unité de recherche à Gennevilliers.

1961 : Squibb ouvre une usine de production à Epernon.

1967 : Bristol-Myers rachète Mead Johnson/Laboratoires Allard, leader mondial en matière de compléments nutritionnels pour les nourrissons. UPSA met sur le marché un nouveau produit anti-inflammatoire : Nifluril®.

1970 : Le centre de recherche de Gennevilliers d'UPSA est transféré à Rueil-Malmaison, qui accueille également la Direction Générale des laboratoires UPSA.

1971 : A Agen, UPSA construit une deuxième usine au Passage d'Agen "Gascogne". L'usine de "Guyenne" est agrandie et modernisée.

1972 : Le centre de distribution des produits Bristol s'ouvre à Fontenay-sous-Bois. La fabrication des produits Bristol/Allard se déroule désormais à Nogent-Sur-Marne. Commercialisation du premier paracétamol effervescent français, Efferalgan®. Bristol-Myers Squibb acquiert Zimmer, leader mondial des appareillages orthopédiques.

1973 : UPSA rachète les Laboratoires Oberlin.

1976 : Squibb met au point le captopril (DCI), premier IEC contre l'hypertension artérielle par Squibb donnant lieu, en 1981 au lancement du Lopril®.

1982 : Bristol-Myers inaugure son centre de Recherche et de Production à Lognes.

1985 : UPSA à Agen, met en service à Gascogne la première tour de fabrication intégrée de spécialités effervescentes. Lancement du Pro Dafalgan, premier Propacétamol injectable au monde.

1986 : Bristol-Myers Inaugure son Pharmaceutical Research Center, à Wallingford (Connecticut).

1989 : Bristol-Myers et Squibb fusionnent. Le docteur Nicole Bru prend la présidence du Groupe UPSA.

III.1.d. De 1990 à 2001 : stratégie de croissance offensive

1990 : Ouverture du site de production Bristol-Myers Squibb à Meymac en Corrèze. A Agen, construction d'une seconde tour de fabrication intégrée de produits effervescents. Bristol-Myers Squibb Company signe un accord de partenariat avec UPSA et prend une participation de 45 % dans son capital .

Le 30 octobre : naissance juridique de Bristol-Myers Squibb France.

1993 : Création de l'Institut UPSA de la Douleur et ouverture du premier centre de traitement de la douleur au Vietnam.

1994 : UPSA devient filiale à 100% du groupe Bristol-Myers Squibb Company.

1998 : UPSA lance son premier antalgique non remboursé : Upfen ® ;à Agen, une troisième tour de fabrication de produits effervescents se construit à Gascogne 2.

1999 : Les effectifs des entités BMS et UPSA sont regroupés sur le site de la Grande Arche à la Défense.

1999 : Bristol-Myers Squibb lance un important programme de lutte contre le SIDA en Afrique Sub-Saharienne : "Secure The Future". Il s'agit du partenariat le plus important jamais développé entre le secteur privé et le secteur public dans ce domaine.

2000 : Bristol-Myers Squibb annonce une stratégie offensive de croissance et se recentre sur son activité " Médicaments". La société prévoit de se séparer de deux divisions : Clairol et Zimmer.

20 Novembre 2000 : Première pierre pour le chantier de Rueil-sur-Seine, où se construit le nouveau siège social, qui ouvrira ses portes à l'été 2002.

1er mai 2001 : Peter Dolan prend la Présidence de B.M.S. company, succédant à Charlie Heimbold Jr.

1er août 2002 : Les effectifs des entités BMS, UPSA, Convatec et Mead Johnson se rassemblent et s'installent dans le nouveau siège : Le Cristallia, situé à Rueil-Malmaison.

III.3. Bristol-Myers Squibb aujourd'hui

Créé aux USA il y a plus d'un siècle, Bristol-Myers Squibb est, avec 44000 salariés dans 100 pays du globe et 20.9 milliards de dollars de chiffre d'affaires en 2003, le septième groupe pharmaceutique mondial. S'étant donné pour mission de prolonger et d'embellir la vie, Bristol-Myers Squibb est devenu le numéro un des traitements anticancéreux et le leader dans la découverte et le développement de médicaments innovants contre les maladies cardiovasculaires, le SIDA, la douleur et les troubles du système nerveux central. Ayant développé ses activités dans 25 pays européens, disposant de 11 sites industriels répartis dans 6 pays européens, entretenant une importante activité de recherche et développement clinique à travers plusieurs centres de recherche, Bristol-Myers Squibb occupe une position de leader en Europe dans la plupart des grands domaines pharmaceutiques.

Première filiale de Bristol-Myers Squibb, après les Etats-Unis, avec un chiffre d'affaires de plus d'un milliard d'euros, employant 3200 personnes et exploitant 4 sites industriels, Bristol-Myers Squibb est présent en France sur l'ensemble de la chaîne de développement et de fabrication du médicament. Il propose des produits majeurs couvrant des besoins essentiels de santé, en oncologie, en infectiologie, dans les maladies cardiovasculaires et dans la prise en charge de la douleur avec la marque UPSA et l'institut UPSA de la Douleur. Bien au-delà de sa mission première d'entreprise du médicament, Bristol-Myers Squibb s'est toujours attaché à jouer un véritable rôle de Santé Publique. Cet engagement se traduit par le développement d'une politique de proximité et de services en direction de l'ensemble des acteurs de santé, médecins, infirmières, pharmaciens hospitaliers, et tient un rôle majeur auprès des pharmaciens d'officine, quotidiennement au contact des patients.

Depuis plus d'un demi-siècle, Bristol-Myers Squibb est un des pionniers de la recherche et du développement de nouveaux médicaments. L'Institut de Recherche Pharmaceutique de BMS compte parmi les centres de recherche les plus réputés et les plus novateurs au monde. Fondé en 1938, il emploie aujourd'hui plus de 5000 personnes et dispose d'un budget annuel de 2.3 milliards de dollars consacrés à la recherche et au développement. Près de 40 molécules y sont en ce moment en développement actif, 14 sont en développement avancé, et 6 produits majeurs ont reçu une autorisation de mise sur le marché au cours de ces deux dernières années.

Cet Institut dispose de 4 sites importants aux Etats-Unis, d'un site en Europe et d'un réseau de centres d'études dans le monde entier. Le Centre de Recherche Pharmaceutique Appliquée de Saint-Nazaire joue un rôle prépondérant dans l'élaboration des nouvelles formes galéniques des molécules en développement.

III.3. Aires thérapeutiques

BMS-UPSA se compose de 4 aires thérapeutiques d'avenir: les divisions Cardiologie, Oncologie, Virologie et Douleur. Ces Business Unit (BU) génèrent un CA de 1.1 Milliards d'euros et le poids de chacune se répartit de la façon suivante: Cardiologie (43%), Douleur (24%), Oncologie (12,5%) et Virologie (8%). Dans ces 3 dernières BU, on recense des produits leader de leur marché comme le Taxol[®], le Sustiva[®] et le Skenan[®].

BMS a donc un portefeuille produit pluri-disciplinaire mais la BU cardiologie reste la priorité du laboratoire.

Business Unit Cardiologie

La franchise cardiologie est la première Business Unit de BMS France devant la franchise oncologie et virologie. Les trois produits du portefeuille, **Elisor[®]**, **PLAVIX[®]** et **Aprovel[®]/Co-Aprovel[®]** sont aujourd'hui classés dans le top 10 des produits les plus vendus en France.

PLAVIX[®], un anti-agrégant plaquettaire sans concurrent direct, vient récemment de dépasser Mopral (générique en Avril 2004) pour devenir le numéro 1 de l'industrie pharmaceutique française, en valeur.

Aprove[®]l et Co-Aprovel[®], anti-hypertenseurs leader de leur classe, se placent quant à eux à la huitième place du top 10.

Ces deux produits sont en **co-promotion** avec les laboratoires Sanofi-Aventis, ce qui permet la mise en place de moyens promotionnels de très grande échelle.

A l'inverse des deux autres produits de la BU, Elisor[®], hypolipidémiant pionnier de la classe et cinquième du top 10, est en **co-marketing** avec le laboratoire franco-allemand Sanofi-Aventis.

BMS a en effet souvent recours au licensing sous la forme d'accords de co-promotion ou de co-marketing avec d'autres laboratoires pharmaceutiques.

III.4. Co-marketing / Co-promotion

La co-promotion entre deux laboratoires consiste à lancer la **même molécule** sous le **même nom**. Ainsi, sont mis en commun les efforts promotionnels et le produit sera promu par les deux laboratoires. Mais la co-promotion nécessite une communication identique et parallèle d'où une plus grande difficulté et la nécessité de plus de temps pour mettre en place le plan marketing ou le marketing opérationnel (objets promotionnels, les études ou les FMC*, entre autres).

Lors d'accords de co-marketing, les deux firmes partenaires commercialisent la même molécule sous des noms de marque différents. Il permet aux laboratoires d'être plus libres dans leurs choix (de communication par exemple). Il a, par contre, comme inconvénient de ne pas mettre en commun leurs efforts promotionnels et les 2 produits apparaissent plus en tant que concurrents. Il est de plus, souvent mal perçu par les professionnels de santé qui ne voient pas l'utilité d'avoir deux noms de marques différents pour le même médicament.

* Voir lexique

IV. La place de Plavix® dans l'AOMI

Après une supervision de Plavix® au sein du marché des antiagrégants plaquettaires chez le médecin généraliste et chez le cardiologue, nous verrons, plus précisément sa place dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

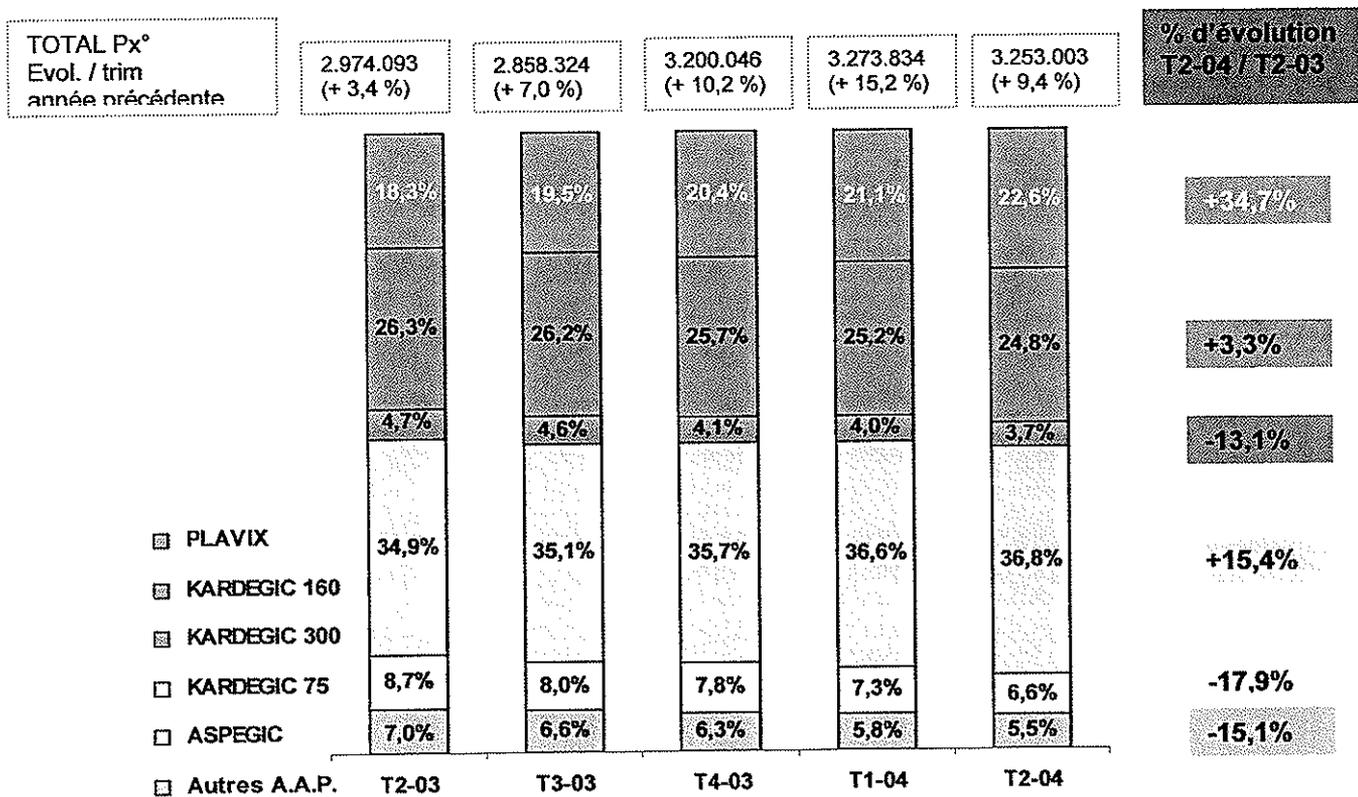
IV.1. Le marché des AAP (21, 22)

Plavix® est un antiagrégant plaquettaire. Deux acteurs constituent le marché des AAP : l'aspirine et le Plavix®. Le marché des AAP en prescription et le marché des AAP en Chiffre d'affaire est totalement différent.

IV.1.a. Le marché des AAP en prescription

IV.1.a.i. chez le médecin généraliste

Le marché en prescription chez le Médecin Généraliste



Source : Thales T2-04

Chez le médecin généraliste, la prescription d'AAP est en très grande majorité partagée entre aspirine et Plavix®. La prescription des AAP ne cesse de croître d'un trimestre à l'autre (+9,4% de T1-04 à T2-04). **Le marché est donc porteur.**

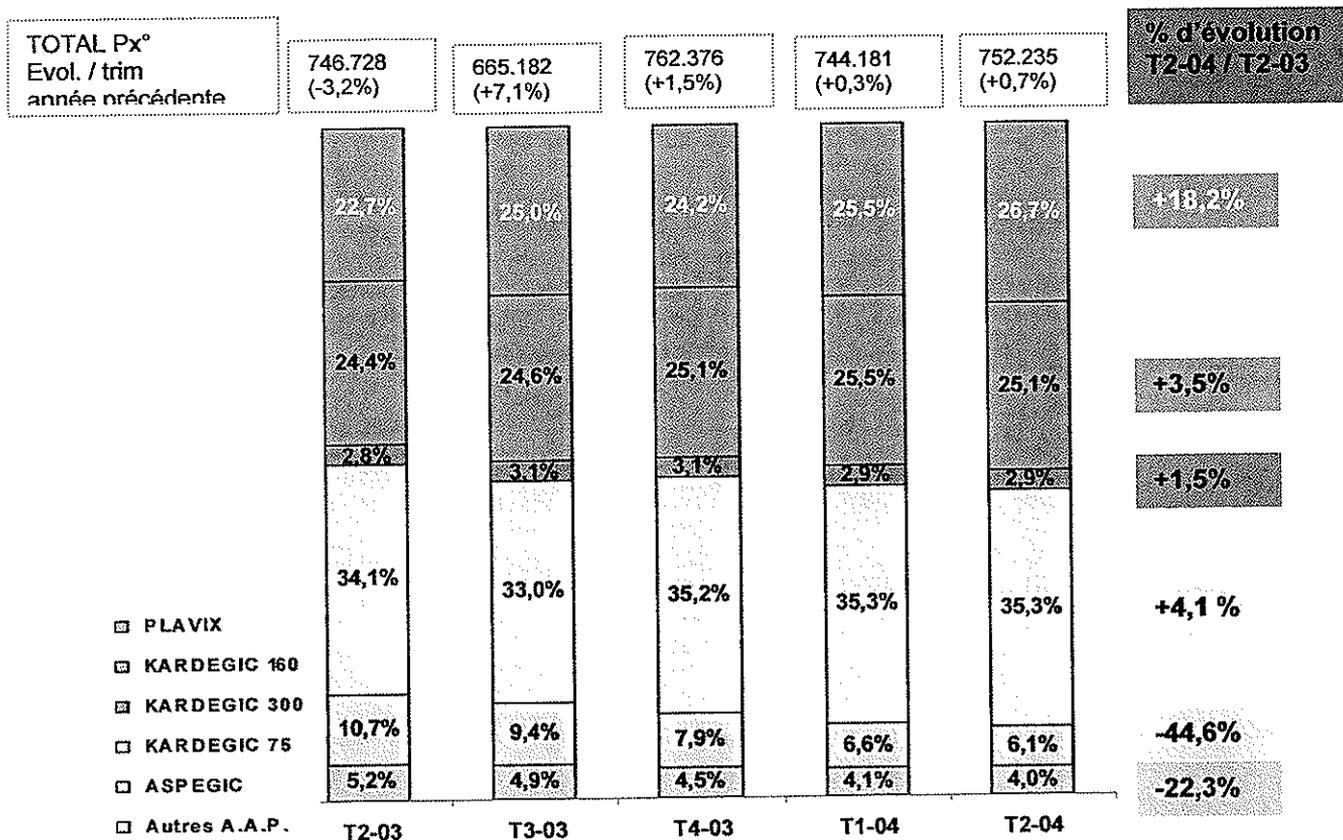
Le Kardegic® 75mg reste le plus prescrit (36,8% de part de marché). Cependant, de T2-03 à T2-04, son évolution (+15%) est 2 fois moins importante que celle de Plavix® (presque 35%). Quant au Kardegic® 160, bien qu'il ait une très faible évolution d'un année à l'autre (+3%), il a malgré tout une plus grosse part de marché que Plavix®.

L'aspirine tous dosages confondus occupe une place prépondérante avec 71,9% de part de marché.

*La part de marché de Plavix® (22,6% à T2-04) ne cesse de croître d'une année à l'autre. **Plavix® est sur une tendance forte à la croissance.***

IV.1.a.ii. Chez le cardiologue

Le marché en prescription chez le cardiologue libéral

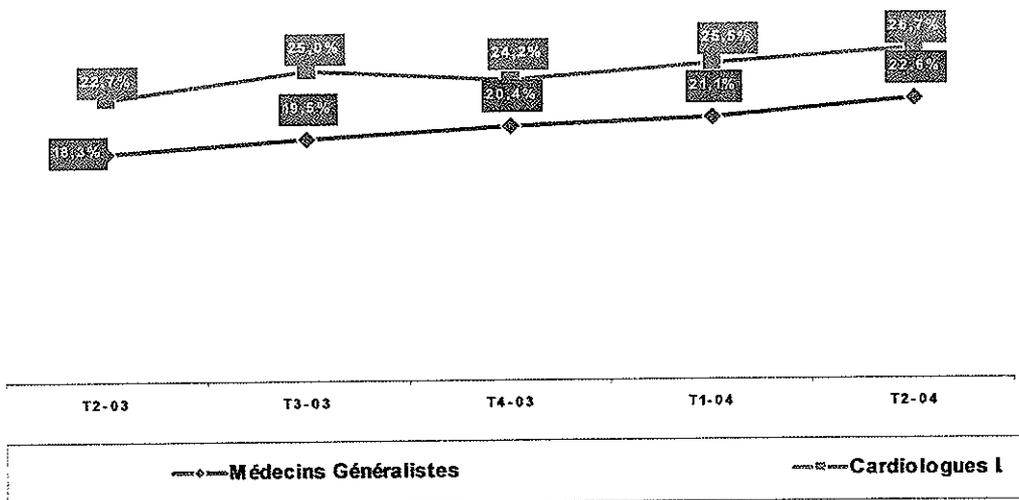


Source : Thales T2-2004

La grande différence par rapport au généraliste, c'est l'évolution du marché des AAP qui aurait tendance à stagner chez le cardiologue. Cependant, le cardiologue, comme le médecin généraliste, prescrit principalement du Kardegic® 75 ; sa part de marché d'un point moins importante que chez le MG* atteint plus de 35% du marché des AAP. Mais son évolution est très faible, à peine 5% depuis T2-03.

C'est le Plavix® qui arrive ensuite avec une part de marché de 26,7% (+4 points par rapport au MG). La prescription de Plavix® a augmenté de plus de 18% en un an, seul acteur des AAP a avoir une progression supérieure à 4%.

Evolution de la pdm de Plavix® chez les différentes cibles (total prescription)



Source : Thales T2-04

Que ce soit chez le cardiologue libéral ou le médecin généraliste, Plavix® a une excellente dynamique de progression d'année en année. On peut néanmoins remarquer que les cardiologues sont en avance d'un an par rapport aux MG dans leur prescriptions de Plavix® :

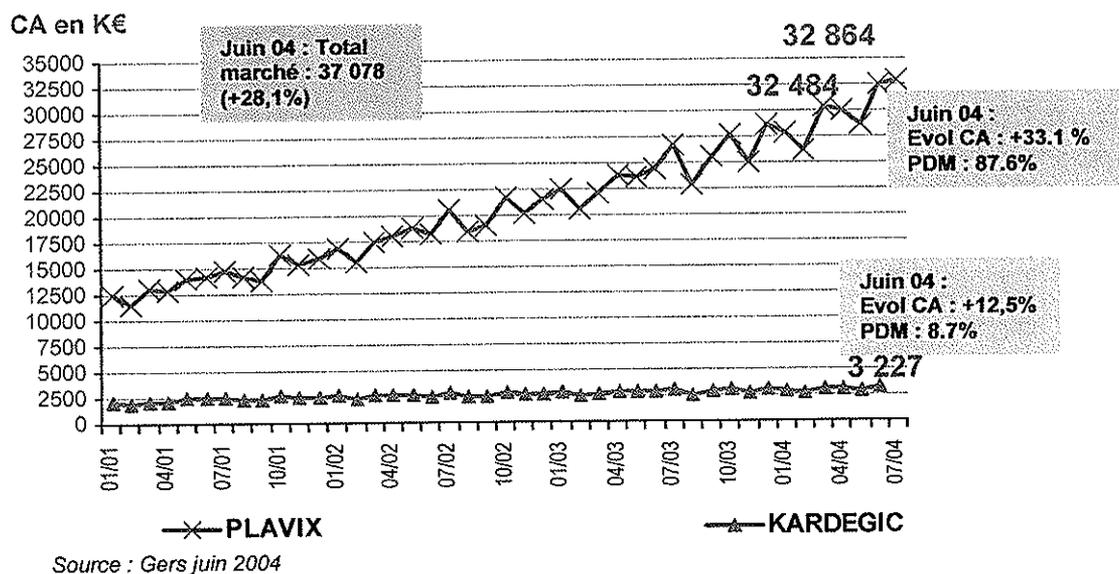
- Médecins Généralistes : part de marché de **22,6%** à **T2-04**
- Cardiologues : part de marché de **22,7%** à **T2-03**

Les médecins généralistes sont généralement suiveurs.

* Voir lexique

IV.1.b. Le marché des AAP 64en Chiffre d'affaire

MARCHE DES A.A.P en chiffre d'affaire mensuel

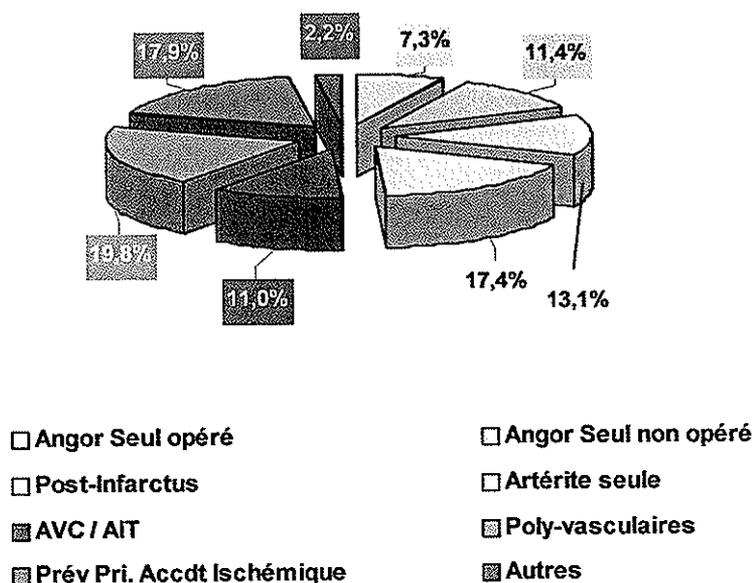


Le marché des AAP en chiffre d'affaires est totalement dominé par Plavix® qui détient une part de marché de 87,6%. Plavix® poursuit son évolution remarquable, avec une performance en juin 2004 de 32,4 M€ de CA pour une évolution de 33%.

Plavix®, après être devenu en juin 2004 le premier produit du marché de la cardiologie devant Tahor®, est aujourd'hui le premier produit de l'industrie pharmaceutique après être passé devant Mopral® en chiffre d'affaires cumulé annuel. En effet Mopral® a entamé, en Avril 2004 une involution due à l'introduction des génériques le 16 Avril dernier.

IV.2. Répartition des patients traités par Plavix®

Répartition des patients Plavix® du Médecin Généraliste par segments de patients



Source : Thales T2- 2004

En se basant sur les dernières ordonnances faites par les MG pour les patients traités par antiagrégants plaquettaire (à peu près 2 millions de patients), moins de 1 patient sur 4 est sous Plavix®, soit 435 000 patients. Plavix® est prescrit pour 8 indications différentes dont l'artérite seule (ou Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs) : **17,4% des patients sous Plavix® présents dans la clientèle du médecin généraliste sont atteints d'artériopathie.**

Le cardiologue suit beaucoup moins de patients sous AAP (presque 600 000 patients) et plus de 1 patient sur 3 est sous Plavix®. 20,6% de ses patients sous Plavix® sont artériopathes, légèrement plus que les patients du médecin généraliste mais le cardiologue a beaucoup moins de patients artériopathes dans sa clientèle.

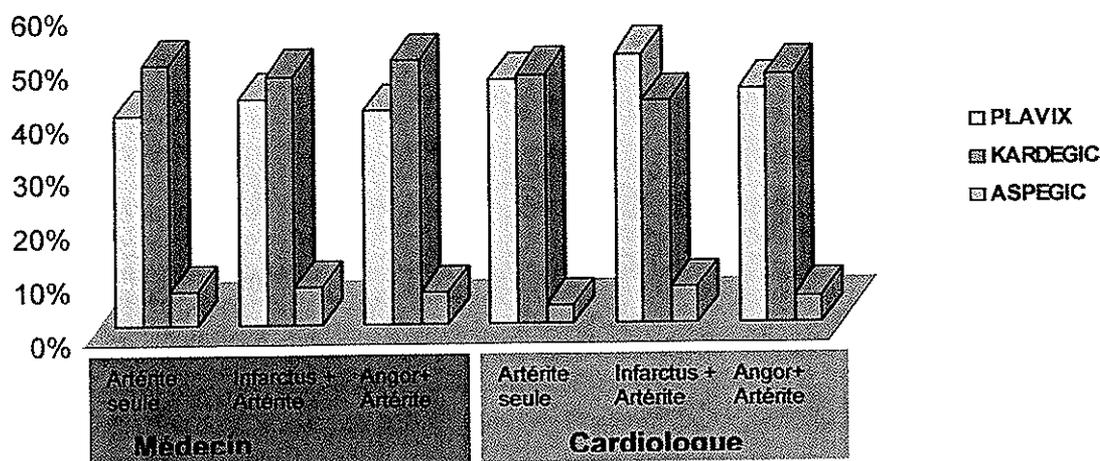
IV.3. Plavix® dans l'AOMI

La place de Plavix® dans le traitement de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs sera analysée à travers l'évolution des parts de marché de celui-ci depuis sa mise sur le marché, l'évolution de parts de marché chez les nouveaux patients AOMI ainsi que l'analyse des transferts positifs* Plavix®.

IV.3.a. Plavix® au sein des AAP dans l'AOMI

Le schéma suivant permet de distinguer le type d'AAP prescrit lors d'une simple artériopathie ou lorsque celle-ci s'est compliquée par un angor ou un infarctus du myocarde. Le comportement du médecin généraliste est comparé à celui du cardiologue.

Type de traitement en fonction de l'évolution de l'artériopathie chez le MG et le cardiologue



Source : Thales T2-2004

	PLAVIX		KARDEGIC		ASPEGIC	
	MG	Cardiologue	MG	Cardiologue	MG	Cardiologue
TOTAL Patients	21,20%	25,8%	66,50%	63,9%	6,80%	6,3%
Arterite seule	39,10%	45,5%	48,40%	46,4%	6,30%	3,5%
Infarctus + Arterite	42,30%	50,1%	46,40%	41,3%	7,20%	6,8%
Angor + Arterite	40,00%	43,7%	49,10%	46,4%	5,90%	5,1%

Source : Thales T2-2004

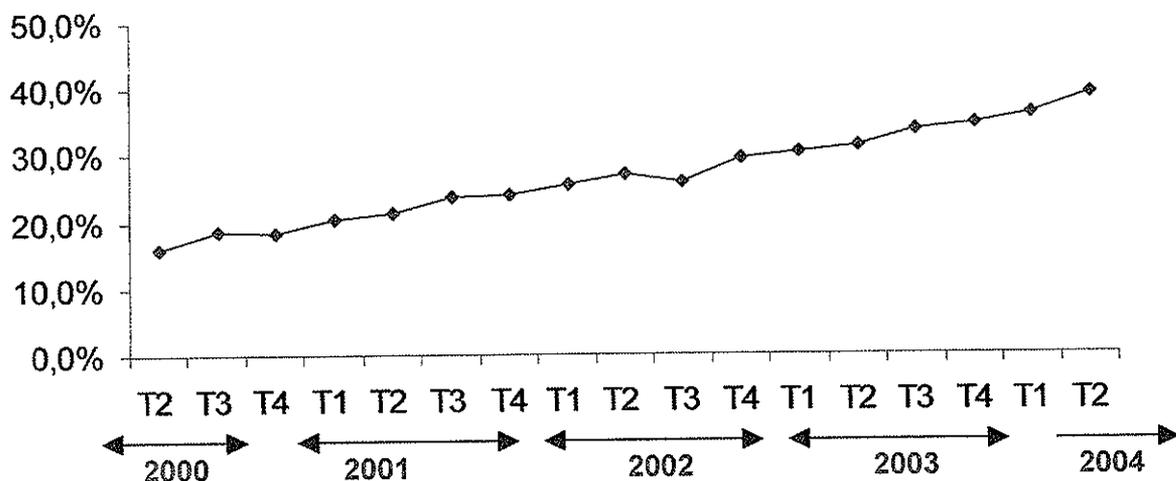
Le médecin généraliste prescrit principalement de l'aspirine, et notamment du Kardegic® lors d'une artériopathie, quelque soit son évolution. C'est lorsque l'artériopathie entraîne un IDM que le MG s'autorise à prescrire Plavix® (42,3% des patients). Le MG attend l'aggravation de la pathologie pour prescrire du clopidogrel. C'est également le cas du cardiologue qui prescrit du Plavix® à plus de 50% de ses patients ayant fait un infarctus du myocarde sur un terrain artériopathe. C'est le seul cas où les patients artériopathes sous Plavix® sont majoritaires. En moyenne, 40% des patients artériopathes du médecin généraliste sont sous Plavix® contre pratiquement 45% chez le cardiologue. Ce dernier semble donc prescrire plus facilement du clopidogrel, ce qui sous-entend que ce médicament est considéré comme un produit de spécialiste, du moins par les médecins généralistes.

Le potentiel Plavix® dans l'AOMI reste donc très important puisque moins de 1 artériopathe sur 2 est sous Plavix®.

IV.3.b. Evolution de la prescription de Plavix® dans l'AOMI

Depuis sa mise sur le marché, les parts de marché de Plavix® dans l'artériopathie ne cessent d'augmenter chez le médecin généraliste.

Evolution des pdm Plavix dans l'artériopathie de T2-00 à T2-04



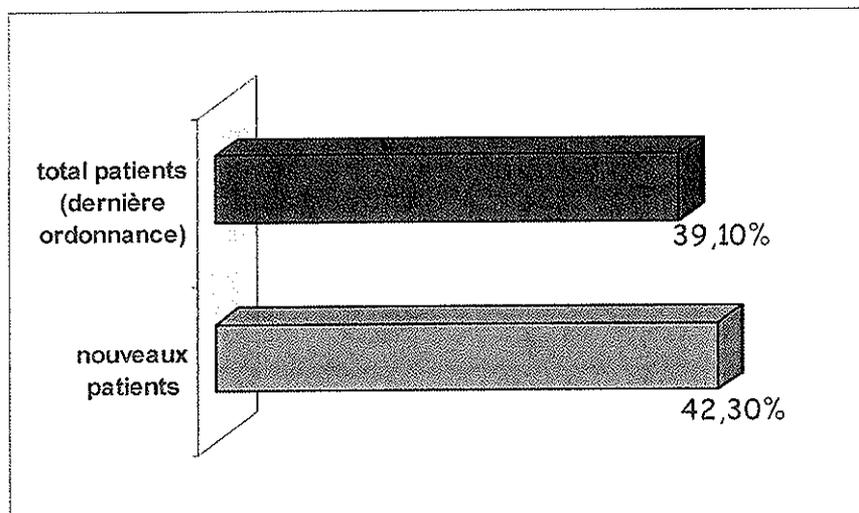
Source : D'après Thales T2-2004

Les prescriptions de Plavix® par le MG ne cessent de croître depuis sa mise sur le marché. Avec 15% de parts de marché au T2-2000, Plavix® atteint les 40% de parts de marché 4 ans plus tard, au T2-2004. Ceci s'explique surtout par la prise de conscience des MG qu'il faut traiter l'artériopathie par Plavix® mais également par le dépistage de nouveaux patients AOMI pour lesquels le médecin prescrit Plavix®. Les cardiologues ayant peu de patients artériopathes monosites (c'est à dire sans autre pathologie cardiovasculaire connue) sous Plavix® dans leur clientèle (6%), les résultats ne sont pas pertinents et non exploitables. En effet, les patients AOMI vus par le cardiologue sont souvent déjà passés aux stades plus sévères tels que l'infarctus du myocarde ou l'angor.

IV.3.c. **Plavix® chez les nouveaux patients diagnostiqués AOMI**

Il est intéressant d'observer la manière de prescription des médecins chez les nouveaux patients diagnostiqués AOMI pour observer l'évolution des traitements. Dans le cas où les parts de marché Plavix® chez les nouveaux patients sont plus importantes, c'est signe qu'il y a un changement progressif de prise en charge de l'artériopathie par les médecins et une prescription accrue de Plavix®.

Comparaison de la pdm Plavix® chez tous les patients AOMI et seulement chez les nouveaux patients vu par le MG



Source : Thales T2-2004

Les nouveaux patients diagnostiqués AOMI sont plus de 42% à être traités par Plavix® pour une moyenne générale regroupant tous les patients artériopathes de 39% ce qui montre l'augmentation de prescription de Plavix® dans l'AOMI actuellement par le MG.

Chez le MG, seuls deux produits voient leur parts de marché évoluer de manière positive dans le traitement des nouveaux patients AOMI : Plavix® et Kardegic® 75. Mais l'évolution de Plavix® est deux fois plus importante (+24,1% de T2-03 à T2-04), signe d'une dynamique très active. Chez le cardiologue, ont assiste a une évolution des parts de marché Plavix®, sur un an, de plus de 50% (+50,5%).

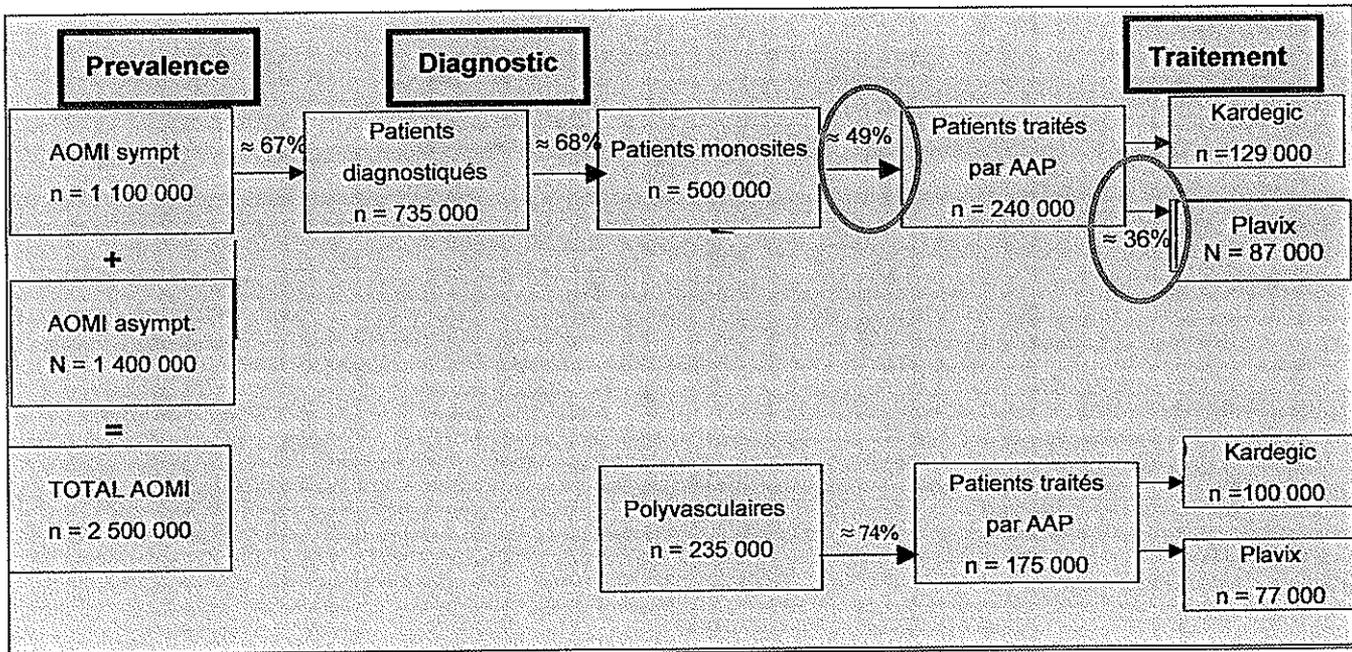
IV.4. Les raisons expliquant le taux de patients AOMI sous Plavix®

Plavix®, avec une part de marché dans l'AOMI proche des 40% chez le MG et plus de 45% chez le cardiologue occupe de plus en plus de place dans le traitement de l'artériopathie. Son évolution de presque 25%, en un an, chez les nouveaux patients AOMI indique une croissance accrue.

Mais bien que Plavix® soit de plus en plus reconnu comme traitement adapté à l'AOMI, il n'en reste pas moins que celui-ci n'est pas prescrit systématiquement ; le Kardegic® domine encore.

Le schéma suivant permet de bien mettre en évidence les causes du faible taux de patients diagnostiqués artériopathes et traités par Plavix®

Raisons expliquant le faible taux de patients AOMI sous Plavix®



Sous-diagnostic de l'AOMI :

Seuls 67% des patients AOMI symptomatiques sont diagnostiqués ; et ce chiffre ne prend pas en compte les patients artériopathes asymptomatiques non diagnostiqués puisque ceux-ci seraient supérieurs au million de patients. Il est donc indispensable de connaître les comportements et les moyens de prise en charge de ces patients par les médecins pour contribuer à l'augmentation du dépistage de cette pathologie.

Traitement de l'AOMI par des antiagrégants plaquettaires :

Seulement 49% des patients artériopathes monosites sont traités par des antiagrégants plaquettaires. Par contre, lorsque l'on parle de patients polyvasculaires, pratiquement 3 sur 4 sont traités par des AAP. Il est donc nécessaire de connaître la prise en charge thérapeutique d'une artériopathie par les différents médecins impliqués dans la prise en charge.

Traitement de l'AOMI par Plavix® :

Comme vu dans la partie précédente, la part de marché de Plavix® dans l'AOMI est proche des 40% avec une croissance accrue mais c'est encore Kardegic® qui domine.

Le cardiologue n'a que 6% de ses patients atteints d'AOMI asymptomatique ou faiblement symptomatique. La plupart de ses patients athériopathes ont déjà vécu des épisodes d'IDM ou d'angor : ce sont des patients polyvasculaires.

C'est donc exclusivement à l'étude des médecins généralistes que je consacrerai toute la suite de cette thèse.

V. Etude sur les attitudes et comportements des médecins généralistes dans la prise en charge de l'AOMI ⁽²³⁾

Pour pouvoir dépister tous ces patients artériopathes , il faut éduquer le médecin au dépistage et à la prise en charge de cette pathologie.

Avant tout type d'actions marketing, il était indispensable de connaître les attitudes et les comportements des médecins généralistes face à un patient artériopathe. Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis ont donc lancés une étude début 2004. Une étude qualitative a été réalisée dans un premier temps dans le but d'établir un questionnaire quantitatif destiné aux **médecins généralistes**, aux cardiologues et aux angiologues. Nous nous intéresserons principalement au rôle du médecin généraliste dans la prise en charge de cette pathologie.

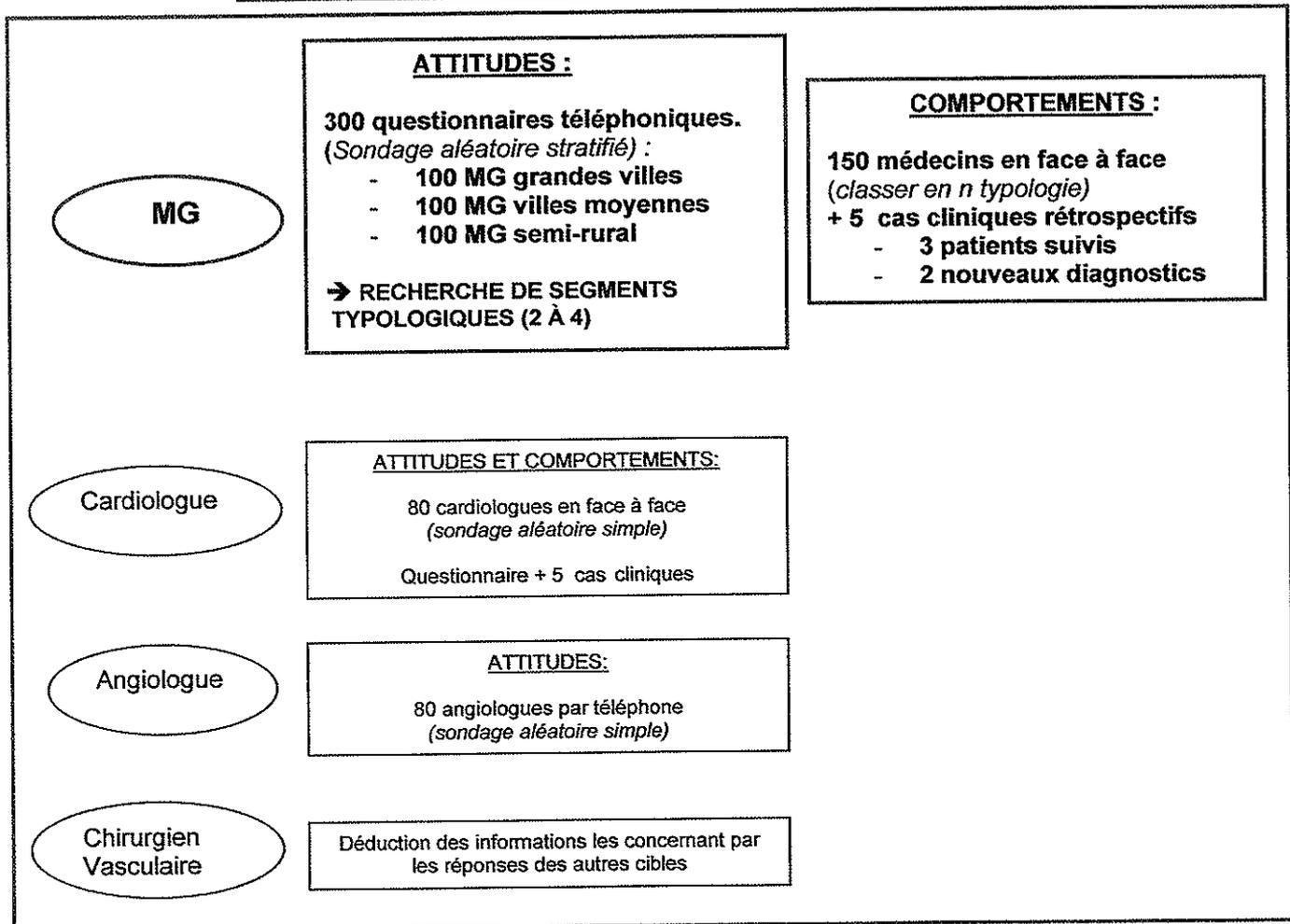
L'objectif de cette étude est triple :

- créer une typologie de médecins face à l'AOMI
- déterminer le potentiel de Plavix® au travers de cette pathologie
- dégager les leviers d'actions auprès des différentes cibles impliquées dans l'AOMI pour améliorer la prise en charge de la pathologie et augmenter, indirectement, le dépistage de celle-ci.

SYNOPSIS : mise à plat des attitudes et des comportements dans l'AOMI

Phase préalable : entretiens qualitatifs approfondis

8 MG, 6 cardiologues, 6 angiologues



V.1. Méthodologie

L'objectif premier est d'évaluer l'**attitude** du médecin généraliste face à la problématique de l'AOMI et notamment de récupérer des données de perception sur la **fréquence de l'artériopathie**, le **dépistage** et les **circuits de prise en charge du patient artériopathe**.

300 questionnaires téléphoniques

- durée : 15 min
- échantillon divisé en 3 segments :
 - grande ville
 - ville moyenne
 - semi-rurale

Les résultats ont été redressés en fonction de la répartition réelle des médecins dans ces 3 segments.

- sélection : sondage aléatoire stratifié, en prenant un individu à partir du fichier fourni par les laboratoires.

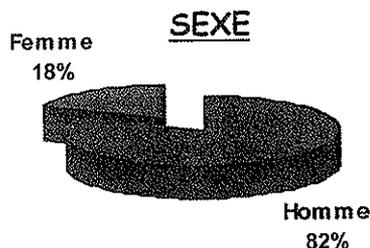
Dans un deuxième temps, il était nécessaire d'évaluer le comportement du médecin généraliste.

* Echantillon

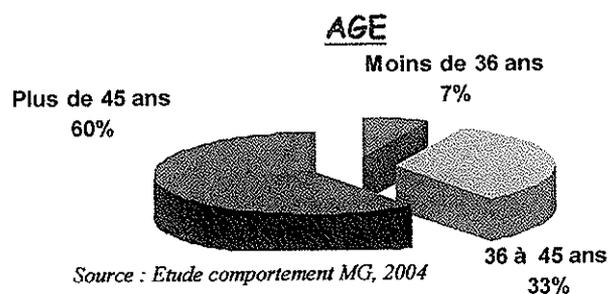
- 150 médecins généralistes
- questionnaire face-face.
- durée : 45 minutes
- échantillon divisé en 2 segments principaux
 - grande ville, métropole
 - villes moyennes, petites, semi-rurales
- sondage à partir du listing Sanofi-Aventis des médecins visités

Les entretiens se sont déroulés du 20 février au 10 Mars 2004

V.2. Caractéristiques générales de la population de médecins investigués

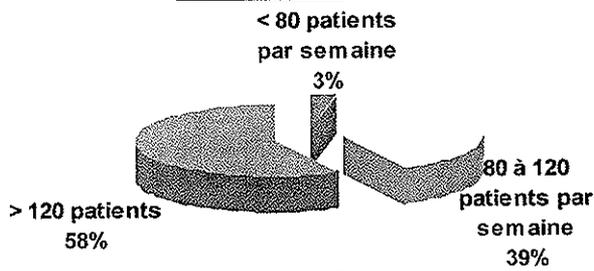


Source : Etude comportement MG, 2004



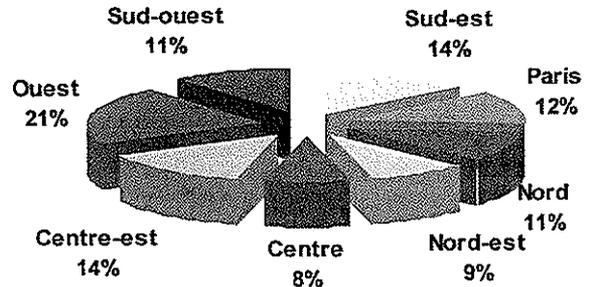
Source : Etude comportement MG, 2004

CLIENTELE



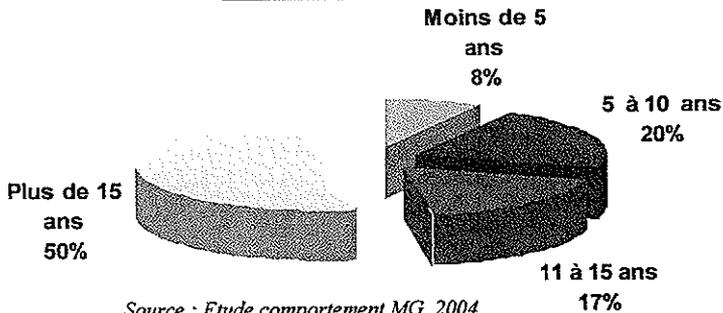
Source : Etude comportement MG, 2004

REGION



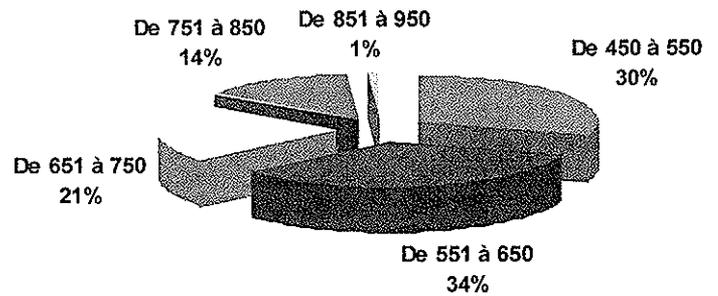
Source : Etude comportement MG, 2004

ANCIENNETE D'INSTALLATION



Source : Etude comportement MG, 2004

POTENTIEL



Source : Etude comportement MG, 2004

Les médecins généralistes inclus dans l'étude ont donc des profils très divers et proviennent des diverses régions françaises. Ce sont malgré tout principalement des hommes de plus de 45 ans. 97% d'entre eux ont plus de 80 patients dans leur clientèle et la moitié d'entre eux est installée depuis plus de 15 ans.

V.3. Les patients AOMI dans la clientèle du médecin généraliste

V.3.a. Profil du patient atteint d'artériopathie

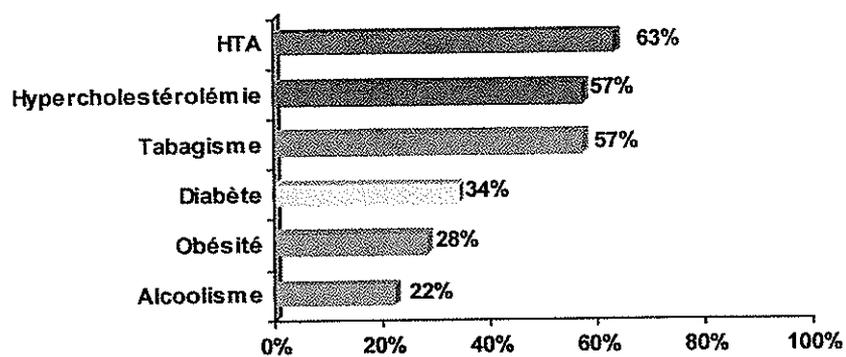
Ces résultats découlent de l'étude quantitative comportementale qui a été faite sur les médecins : 888 cas cliniques ont été relevés auprès des médecins généralistes

Les patients artériopathes présents dans la clientèle des médecins généralistes présentent les caractéristiques suivantes :

Sexe	75% d'hommes
Moyenne d'âge	67,9 ans
Ancienneté de découverte de l'artériopathie	56,8 mois soit 4,7 ans
Facteurs de risques	Hypertension, cholestérol, tabac

Ces patients sont souvent hypertendus et/ou hypercholestérolémiques et/ou tabagiques. En moyenne, les patients ont entre 2 à 3 facteurs de risque. Seulement 11 cas ne présentent aucun facteurs de risque.

Pathologies et facteurs de risque associés à une AOMI

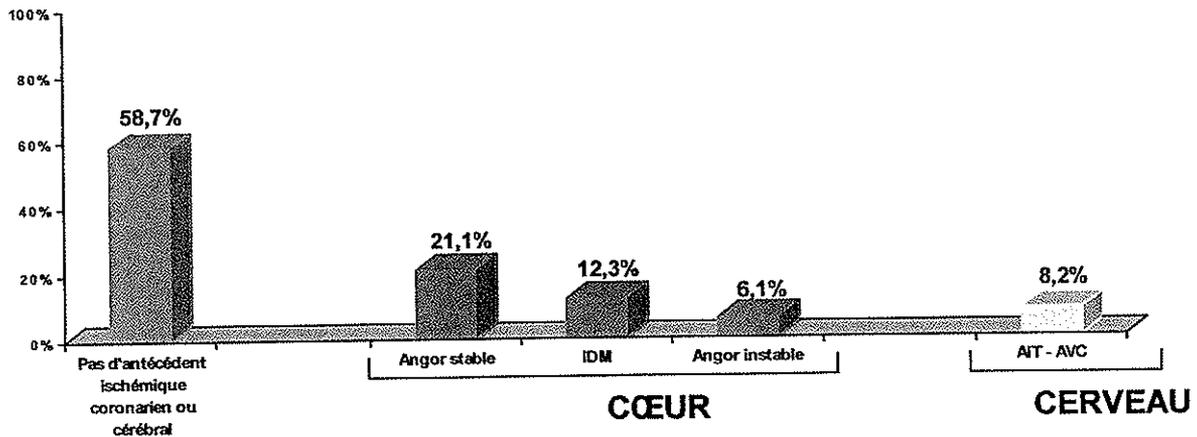


Source : Etude comportement MG, 2004

Le diabète, qui est pourtant le facteur de risque le plus important dans l'AOMI n'est trouvé que dans 34% des cas cliniques relevés par les médecins.

Un peu moins de 1 patient sur 2, chez le médecin généraliste présente des antécédents ischémiques (42%), le plus souvent cardiaques puisque dans moins de 10% des cas, ce sont des accidents vasculaires cérébraux ou des accidents ischémiques transitoires.

Antécédents ischémiques coronariens ou cérébraux chez les patients



Source : Etude comportement MG, 2004

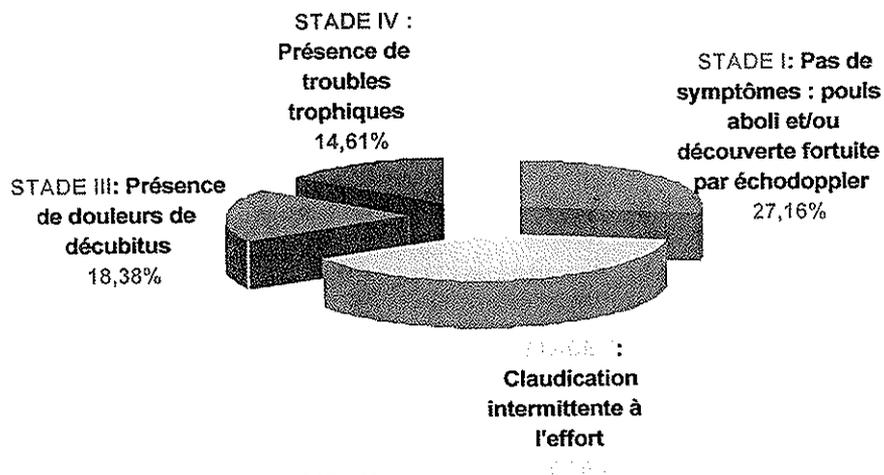
Un quart des patients atteints d'AOMI a déjà subi une intervention chirurgicale liée à l'artérite : 24% au niveau des membres inférieurs et seulement 1% au niveau de l'aorte.

Ces opérations aussi bien dans les territoires cités précédemment mais aussi au niveau des coronaires et du tronc supra aortique sont le reflet du caractère souvent polyvasculaire de l'artériopathie des membres inférieurs.

V.3.b. **Stade du patient lors du diagnostic et aujourd'hui**

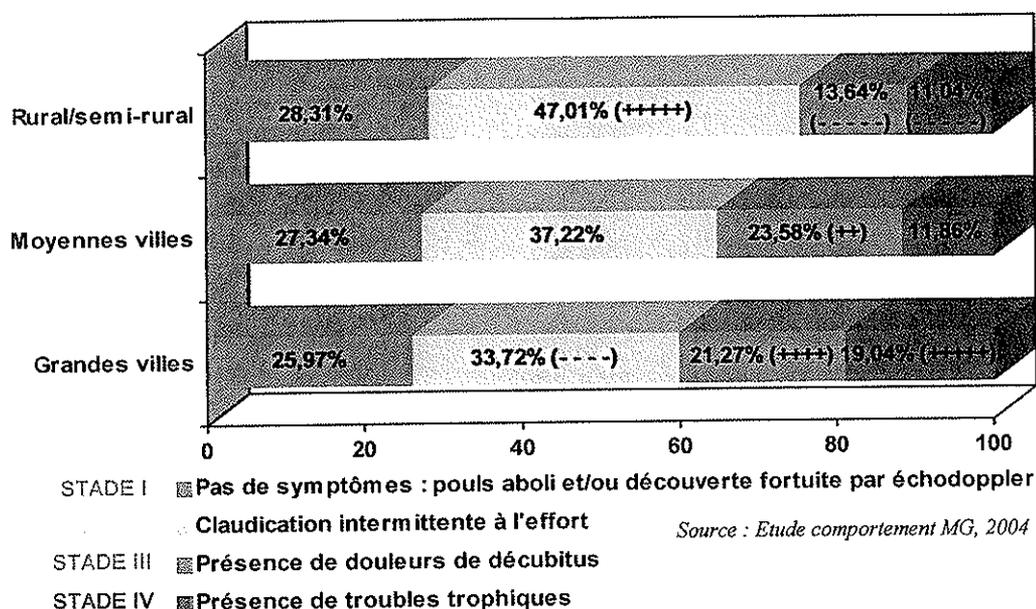
Les médecins confirment, par rapport au déclaratif, la prédominance de patients artériopathes au **stade 1 et au stade 2**, dans leur clientèle. Les **stades 3 et 4** sont beaucoup plus faibles. Mais il est ressorti des entretiens qualitatifs que l'adjectif « oblitérant » fait penser aux cas symptomatiques élevés. Les médecins utilisent plus volontiers les termes d'artérite ou d'artériopathie des membres inférieurs (AMI) plutôt qu'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI).

Répartition des patients AOMI dans la clientèle du médecin



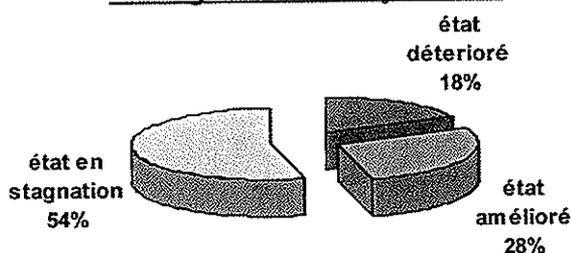
Plus de deux-tiers des patients artériopathes sont asymptomatiques et/ou claudicant modérés. Ce pourcentage devient de plus en plus important lorsque la taille des agglomérations diminue : 60% dans les grandes villes contre 75% dans les milieux ruraux et semi-ruraux. Quant aux patients AOMI très avancés, stade III et IV, on les trouve beaucoup plus fréquemment dans les grandes villes (40% vs 25%).

Variation des patients AOMI en fonction de la taille des villes



L'état clinique du patient artériopathe entre le moment du diagnostic et aujourd'hui (sur 4,75 ans en moyenne) a évolué. Si 18% d'entre eux ont vu leur état se détériorer (ce qui se passe lorsque l'artériopathie a atteint déjà un stade trop élevé, irréversible), la moitié d'entre eux sont en stagnation et pratiquement un artériopathe sur trois a vu son état s'améliorer dont 49% ont reçu un acte chirurgical.

Evolution du patient artériopathe entre le diagnostic et aujourd'hui



Source : Etude comportement MG, 2004

Toutes ces données décrivent des patients homogènes :

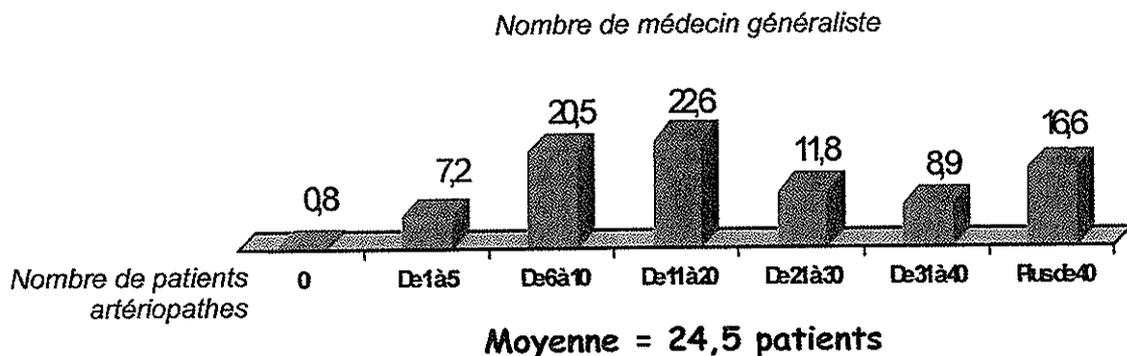
- les patients atteints d'AOMI à des stades faibles (I et II) sont majoritaires
- les patients artériopathes qui vont bien sont les plus nombreux
- 25 à 30% des patients artériopathes ont été opérés
- 42% des patients artériopathes ont également des antécédents ischémiques d'autres sphères (cœur ou cerveau)

V.4. Fréquence des patients atteints d'AOMI

V.4.a. patients diagnostiqués artériopathes

Les médecins généralistes disent avoir, en moyenne **24,5 patients artériopathes** dans leurs clientèle avec notamment **4 nouveaux diagnostics** dans les 6 derniers mois.

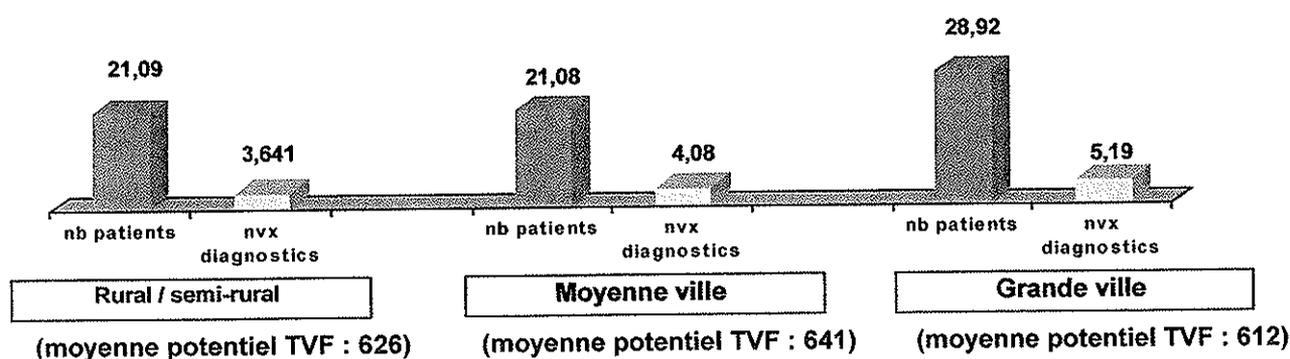
Quantité de patients AOMI dans la clientèle des MG



Source : Etude comportement MG, 2004

Ces chiffres évoluent peu en fonction du potentiel de clientèle des médecins (potentiels TVF). Par contre, on observe une **différence significative entre les médecins ruraux / semi-ruraux et grande ville**. Pratiquement 30 patients artériopathes dans la clientèle des médecins de grandes villes avec plus de 5 patients nouvellement diagnostiqués en 6 mois contre à peine une vingtaine de patients AOMI dans les milieux ruraux avec 3 patients nouvellement diagnostiqués.

Variation du nombre de patients AOMI en fonction du potentiel TVF et de la taille des villes



Source : Etude comportement MG, 2004

V.4.b. Patients non diagnostiqués

V.4.b.i. *Réservoir de patients non diagnostiqués*

A la question :

« Avez-vous l'impression dans votre clientèle, qu'il y a des patients présentant une artérite des membres inférieurs qui n'a pas eu l'occasion d'être diagnostiquée ? »,

40,2% des médecins généralistes interrogés répondent par l'affirmative.

Le potentiel de patients non diagnostiqués est très important. Les médecins généralistes pensent avoir en moyenne **24,6 patients non diagnostiqués**, soit autant que le nombre moyen de patients diagnostiqués par clientèle. Mais là aussi les médecins ruraux et semi-ruraux se distinguent des médecins de grandes villes puisque ceux-ci pensent avoir 2 à 3 fois moins de patients non diagnostiqués que les médecins des grandes villes.

V.4.b.ii. *Raisons du non diagnostic de l'AOMI*

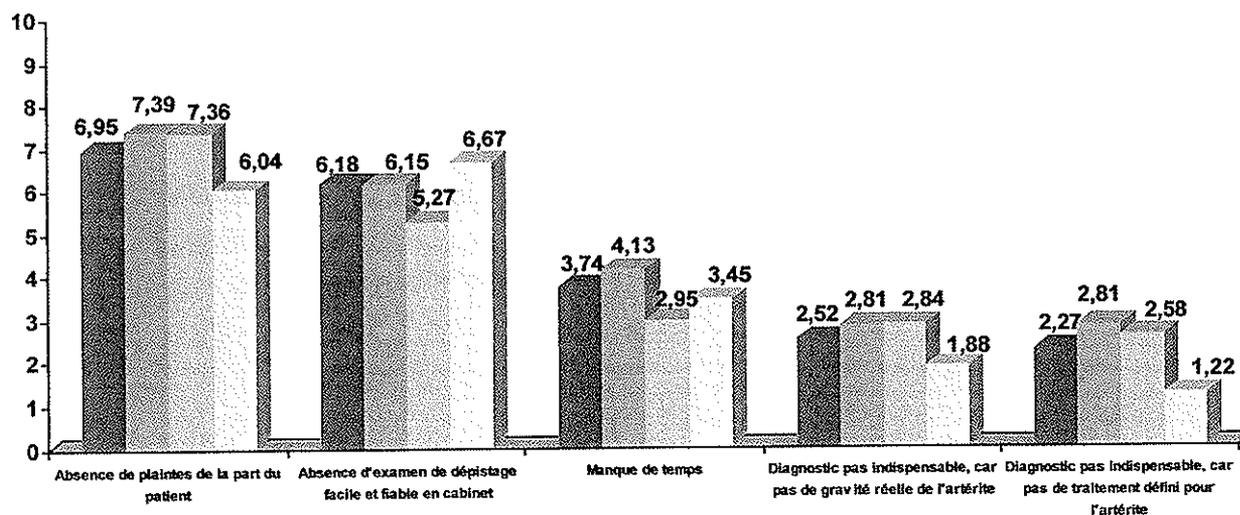
De nombreuses raisons peuvent expliquer l'absence de diagnostic d'une artériopathie. Les raisons sont représentées dans le graphe ci-dessous de la plus importante à la moins importante. Notons qu'une variation existe entre les milieux ruraux et les grandes villes.

Raisons expliquant le non diagnostic de l'AOMI

« Importance des raisons possibles, notes de 1 à 10 »

1 : raison pas importante du tout

10 : raison très importante»



Source : Etude comportement MG, 2004

■ TOTAL ■ Rural/semi-rural ■ Villes moyennes ■ Grandes villes

Les raisons évoquées par le médecin généraliste pour expliquer ces sous-diagnostics sont avant tout :

- **l'absence de plaintes** de la part du patient (surtout en rural/ semi-rural)
- **l'absence d'examen fiable de dépistage** facile en cabinet (surtout en grandes villes).
- Les médecins des grandes villes se montrent également plus préoccupés sur la gravité de la maladie et la nécessité de traiter

La dernière raison évoquée, « le diagnostic n'est pas indispensable puisqu'il n'y a pas de traitement défini de l'artérite », signifie qu'il est très important d'éduquer les médecins sur les thérapeutiques existantes.

Comment améliorer le diagnostic d'un patient artériopathe?

Il faut s'appuyer sur les **perceptions du sous-diagnostic actuel** dans l'esprit des médecins pour développer des actions : sensibilisation sur la gravité de la pathologie, nécessité d'examens cliniques précis, existence de moyens de dépistage faciles et fiables, existence de thérapeutiques adéquates...

Il faut tenir compte aussi de la **variabilité d'attitudes** entre grandes villes et métropole, semi-rural et petites villes où globalement l'attitude de recherche et de dépistage semble moins agressive.

V.5. **Signes d'alerte chez le patient artériopathe**

La question suivante a été posée aux médecins généralistes :

« quels sont les signes d'alerte qui vous font suspecter une artériopathie des membres inférieurs ? »,

Ceux-ci ont répondu de manière spontanée.

Le signe d'alerte ayant le plus de valeur pour suspecter une artériopathie est le **périmètre de marche**. En seconde position, **l'abolition des pouls distaux** qui est, à lui seul, un signe d'alerte important. Les facteurs de risques cardiovasculaires notamment le **tabac** et **l'hypercholestérolémie** peuvent aussi représenter une situation alarmante mais à un niveau moindre.

A l'inverse, **les douleurs vagues** plutôt décelées à l'effort ont relativement moins de valeur ; ces douleurs sont en quelque sorte le reflet indirect de la difficulté à identifier le vrai périmètre de marche.

L'inégalité de pression entre le membre supérieur et inférieur n'a été citée que chez 4% des médecins généralistes ce qui démontre le travail qu'il reste à accomplir en ce qui concerne l'utilisation de l'Indice de Pression Systolique.

Importance décroissante des signes d'alerte cités

Périmètre de marche	59%
Abolition des pouls distaux	50%
Tabagisme	43%
Hypercholestérolémie	41%
Douleurs vagues	40%

La grande difficulté des médecins est d'**identifier la douleur et la plainte du patient** qui sont caractéristiques de la pathologie. Ce sont les facteurs de risques qui aident le prescripteur à penser à l'artériopathie.

L'examen clinique est limité : même si on reconnaît qu'une inégalité de Pression Artérielle (PA) entre membre supérieur et inférieur pourrait avoir un intérêt, on ne le fait pas et l'indice de pression systolique (IPS) n'est pas pratiqué avec l'Echo-Doppler de poche. Il sera fait mais uniquement dans le cadre de l'Echo-Doppler complet.

Que peut-on faire pour améliorer la détection de l'AOMI ?

La douleur du périmètre de marche est le signe d'alerte prioritaire mais difficile à mettre en évidence car le patient ne se plaint pas. Il est donc nécessaire d'aider le médecin dans **son interrogatoire** des patients pour mieux repérer ce qui est pathologique, poser les bonnes questions, proposer des questionnaires d'auto-évaluation des patients en salle d'attente.

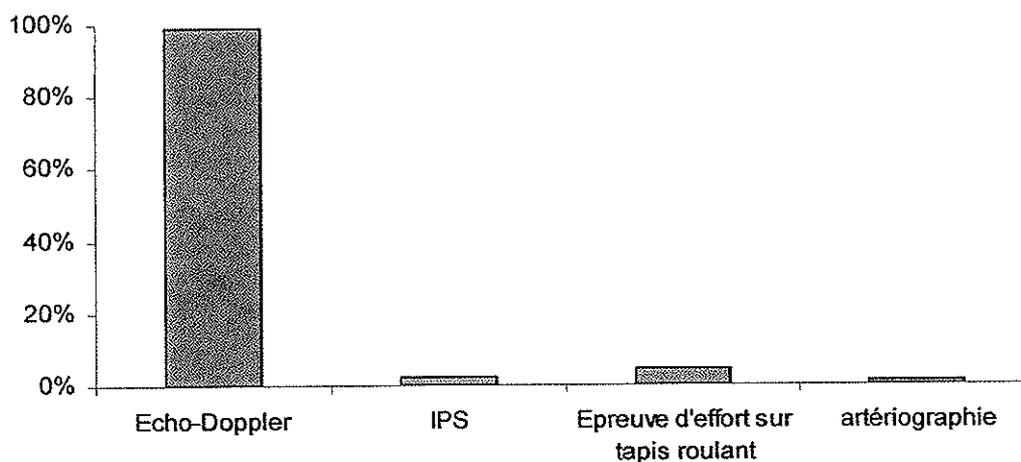
Il faudrait aussi réfléchir à une **grille de scoring** : taux de cholestérol + tabagisme + diabète + sensation de pieds froids + ...(autres symptômes) amenant à une suspicion d'AOMI.

V.6. Outils permettant le diagnostic de l'AOMI

V.6.a. Comportement du Médecin Généraliste

L'examen prescrit par un médecin généraliste lors de la suspicion d'une AOMI est en très grande majorité l'Echo-Doppler.

Examens prescrits par le MG en cas de suspicion d'AOMI



Source : D'après l'étude comportement MG, 2004

L'index de pression systolique est très peu pratiqué. Il est réalisé quand il est perçu comme un élément supplémentaire d'aide au diagnostic et semble être pratiqué plus volontiers dans les petites villes et surtout par les spécialistes.

« Je ne le fais pas. Mais il paraît que ça a un d'intérêt. Je préfère une référence avec signes fonctionnels. Je pense que ce n'est pas toujours facile à faire. C'est la différence entre les pressions maximales et minimales entre la cheville et le bras, c'est valable pour les cas les plus sévères »

(MG grande ville)

« Je ne fais pas l'IPS, le spécialiste le fait par Doppler »

(CARDIO grande ville)

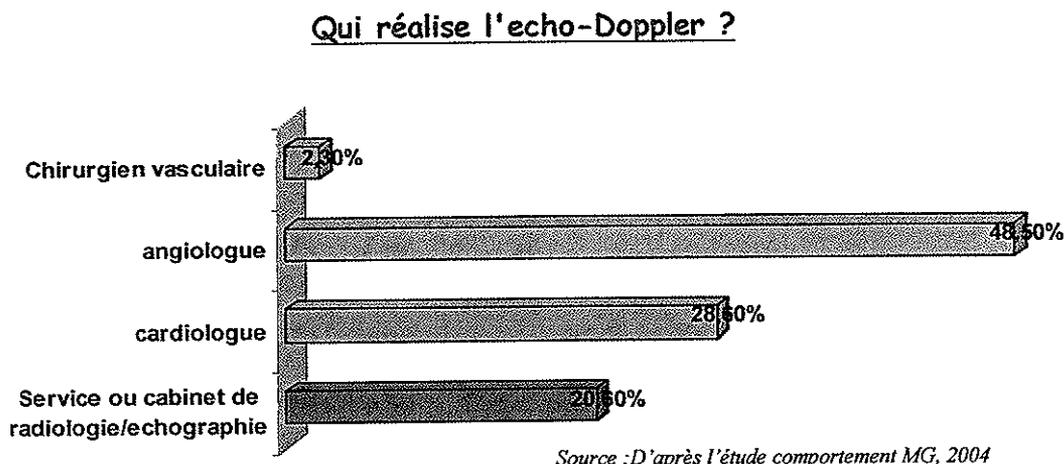
Le médecin généraliste avoue son incompetence dans la réalisation d'un Echo-Doppler signalant que c'est une étape incontournable du diagnostic.

« Je ne sais pas si j'aurais la compétence nécessaire et la finesse, si mon examen serait assez sensible. Je trouve plus satisfaisant de l'envoyer chez un Dopplériste. Le Doppler serait intéressant si j'étais en pleine zone rurale »

(MG grande ville)

V.6.b. Qui réalise l'Echo-Doppler ?

Lors de la suspicion d'une artériopathie ou pour confirmer celle-ci le médecin généraliste va demander un Echo-Doppler.



Lors d'une suspicion d'artériopathie, le médecin généraliste enverra son patient, dans la grande majorité des cas, chez l'angiologue. Celui-ci réalise, en grande majorité un Echo-Doppler sur deux, suivi par le cardiologue lui-même (75% possèdent un appareil Echo-Doppler adapté au diagnostic de l'AOMI ; ceux-ci se déclarent donc autonomes). Les cabinets d'échographie ont également leur place.

On constate néanmoins des divergences d'attitude entre :

- Rural / semi-rural : les MG font bien appel à l'angiologue (57,7% des médecins) et très peu au cabinet d'échographie (12,4%)

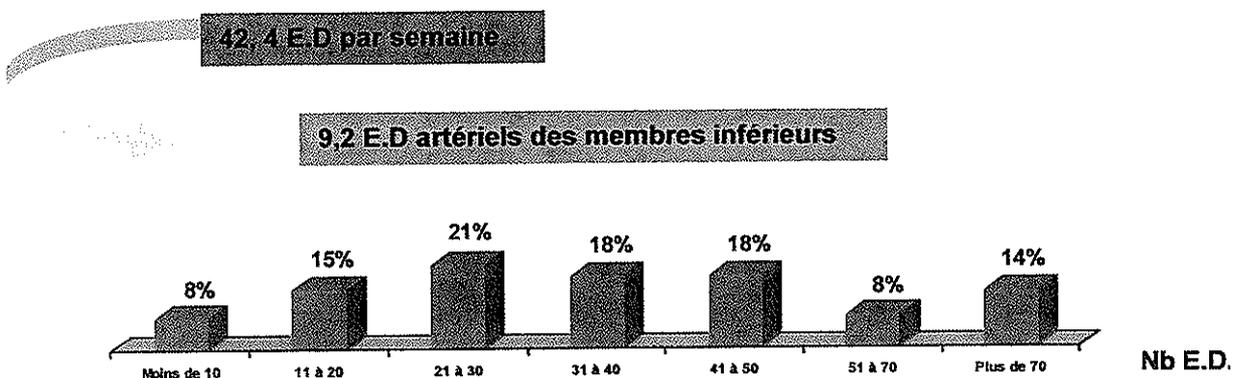
- Ville moyenne : les MG font surtout appel à l'angiologue (62,6% des médecins)
- Grande ville : les MG font plus confiance au cardiologue (31,1%) et au cabinet d'échographie (30,2%) avec un plus faible score pour l'angiologue (34,3%)

V.6.c. La pratique de l'Echo-Doppler artériel périphérique par l'angiologue

80 angiologues ont été interrogés au cours de l'étude. Ceux-ci ont permis de donner les informations ci-dessous en ce qui concerne la pratique de l'Echo-Doppler artériel périphérique.

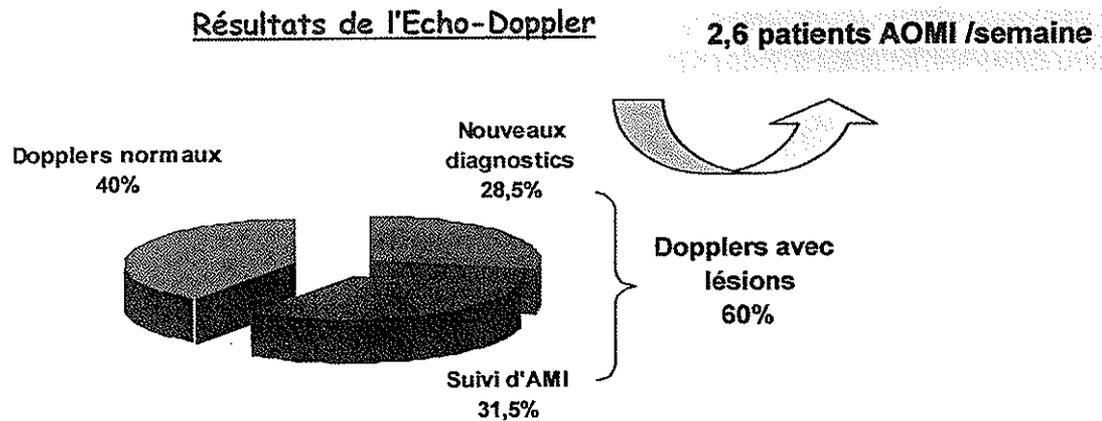
85% des angiologues interrogés réalisent au moins 2 demi-journées d'Echo-Doppler par semaine. Un angiologue fait en moyenne plus de 40 Echo-Doppler par semaine avec des chiffres très variables puisque 8% d'entre eux en font moins de 10 et 40% d'entre eux en font plus de 40 par semaine. Mais **moins de 10** de ces examens sont pratiqués pour l'**AOMI**

Nombre d'examens pratiqués par l'angiologue



Source : Etude comportement MG, 2004

Si l'on considère l'ensemble de ces Echo-Dopplers artériels des membres inférieurs : 40% sont normaux et 60% présentent des lésions. Cependant dans 31,5% des cas il s'agit de suivis de patients déjà diagnostiqués. Le pourcentage de nouveaux diagnostics est de 28,5% soit **2,6 patients par semaine**.



Source : Etude comportement MG, 2004

V.6.d. Signes faisant prescrire un Echo-Doppler

Le médecin généraliste est le gros pourvoyeur de ces Echo-Dopplers dans **70,6%** des cas. Si l'on raisonne en terme d'éléments déclencheurs d'examen Echo-Dopplers, trois signes arrivent en tête pour le médecin généraliste :

- abolition d'un pouls distal
- périmètre de marche
- souffle sur une artère

En dehors des circonstances où ces signes cliniques sont flagrants, **79%** des médecins généralistes demandent des Echo-Dopplers artériels des membres inférieurs pour suspicion d'AOMI.

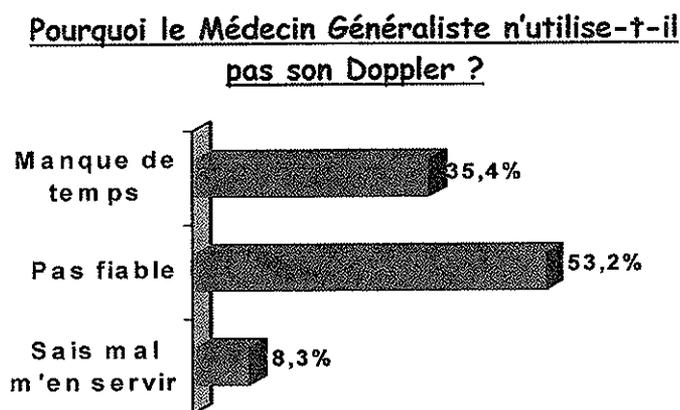
On confirme ainsi la notion de demande d'Echo-Doppler par le médecin généraliste à la moindre incertitude notamment :

- **chez le diabétique** : le diabète est largement en tête devant le tabac et le cholestérol ; ceci étant peut être du à l'influence des campagnes actuelles sur la prévention du diabète probable
- **chez l'hypertendu ou le coronarien**
- **chez le patient présentant des antécédents familiaux**
- lorsque le patient se plaint de **douleurs suspectes**, en particulier de crampes.

On peut donc conclure que la pratique de l'Echo-Doppler est maintenant très bien établie et quasiment obligatoire lorsqu'il y a suspicion d'une artériopathie.

V.6.e. Intérêt de posséder un Doppler pour le médecin généraliste

L'appareil Doppler de poche est possédé par 17,6% des médecins généralistes mais seulement un tiers de ces médecins utilisent leur appareil. Si les MG n'utilisent pas leur Doppler, c'est pour 3 raisons différentes :



Source : D'après l'étude comportement MG, 2004

Les résultats, encore une fois, sont très variables en fonction du type d'agglomération. Ce sont surtout les médecins des grandes villes qui font référence au manque de fiabilité de l'appareil (88% d'entre eux) . Le MG ne fera pas l'examen lui-même et préférera envoyer le patient directement au spécialiste.

Seuls les médecins des milieux ruraux déclarent ne pas savoir se servir de l'appareil.

Seulement 18% des non détenteurs d'appareil Doppler souhaiteraient en posséder un.

V.6.f. Conclusion

L'**Echo-Doppler** est l'élément incontournable du diagnostic de l'AOMI et celui-ci est réalisé par l'angiologue dans la grande majorité des cas. 96% des patient artériopathes voient leur pathologie confirmée par Echo-Doppler.

Les raisons pour lesquelles les 4% des patients restant ne sont pas soumis à cet examen sont :

- l'absence d'artériopathie effective
- des signes cliniques qui suffisent à eux-mêmes pour orienter le diagnostic vers une AOMI
- un refus du patient
- un Echo-Doppler en attente
- la réalisation directe d'une artériographie.

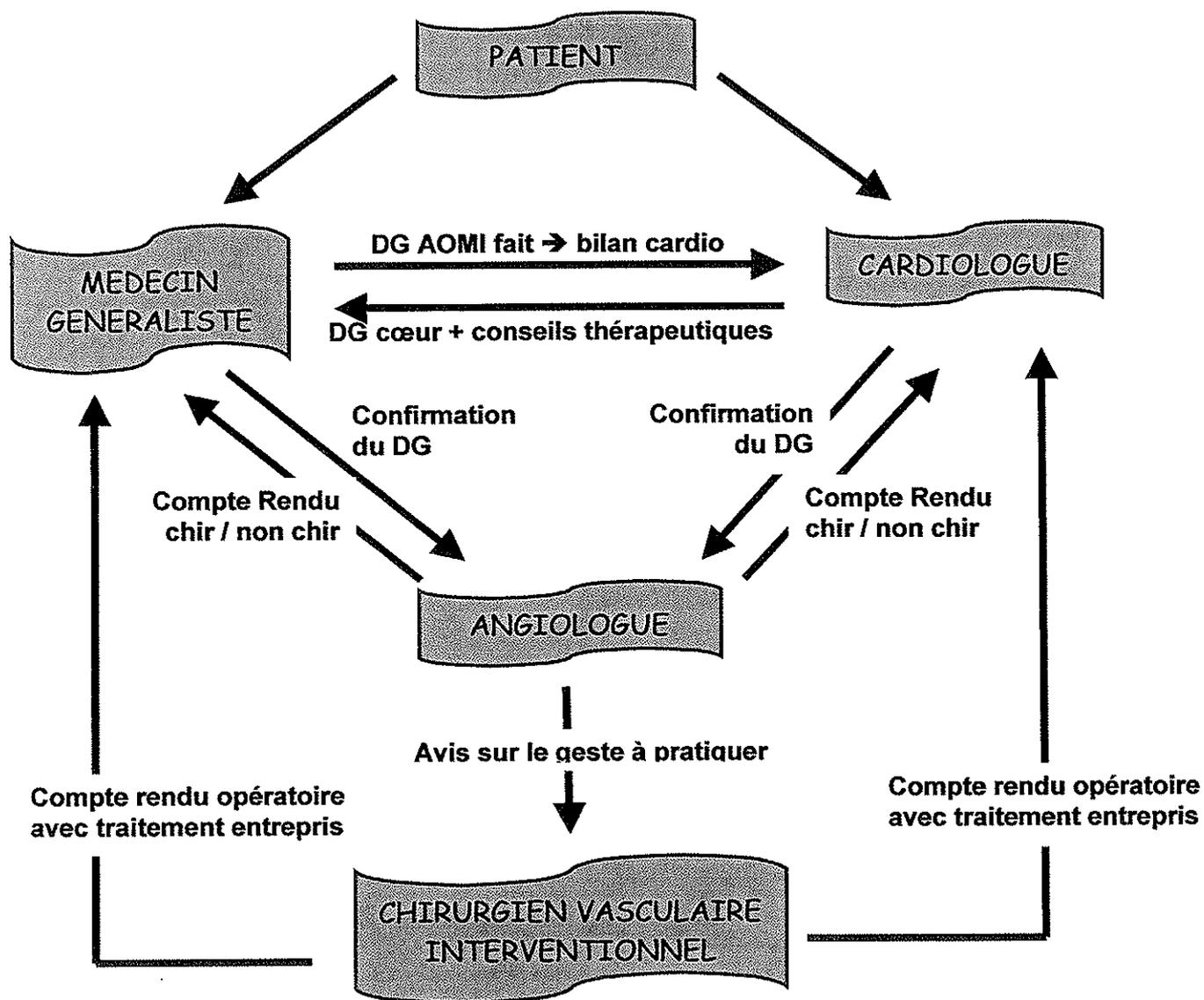
Que peut-on faire pour améliorer la détection de l'AOMI chez le MG?

L'Echo-Doppler est automatique et facile à réaliser ; il faut donc aider le médecin dans la mise en évidence facile et rapide de signes objectifs.

- **Le Doppler de poche** peut être utilisé pour repérer les pouls simplement (car la recherche clinique est souvent peu aisée), ainsi que le calcul de l'IPS.
- Expliquer au médecin comment rechercher facilement **l'absence de pouls distaux**
- Sensibiliser les médecins généralistes à ce **qu'est l'Echo-Doppler**, ce qu'il doit montrer car cet examen est au centre du diagnostic de l'AOMI ; il est incontournable. Or, il est méconnu et les médecins paraissent éloignés de l'interprétation des données qui sont pourtant fondamentales par rapport au traitement et l'évolution de la maladie.

V.7. Place des différents spécialistes par rapport aux médecins généralistes

Circuit de prise en charge d'un patient artériopathe



Source : D'après l'étude comportement MG, 2004

Chaque intervenant a un rôle bien défini dans la prise en charge du patient atteint d'AOMI.

Recrutement :

Le recrutement, le plus souvent, se fait par le **médecin généraliste**. Le **cardiologue** peut découvrir la pathologie dans un contexte carotidien ou cardiaque.

Diagnostic :

Le diagnostic est établi par l'**angiologue** Dopplériste, qui renvoie le patient au médecin traitant (médecin généraliste ou cardiologue) avec un compte rendu et rarement des conseils thérapeutiques. Un angiologue a en moyenne 42 correspondants :

- 34 Médecins Généralistes
- 4 cardiologues
- 4 autres spécialistes (dermatologues, rhumatologues, chirurgiens vasculaires, neurologues)

Le nombre de correspondants est très variable ; dans les milieux ruraux l'angiologue a 34 correspondants contre 52 en région parisienne.

Intervention chirurgicale :

Si l'atteinte artérielle est grave, le patient est renvoyé directement vers le **chirurgien vasculaire**. L'angiologue avertit le médecin traitant par téléphone. A l'issue de l'Echo-Doppler, l'angiologue envoie en moyenne 40% des patients atteints d'AOMI (artériopathes avancés) chez le chirurgien vasculaire pour un acte chirurgical.

Examens approfondis :

Le **cardiologue** intervient dans un contexte cardiovasculaire : le plus souvent le médecin généraliste envoie le patient qui a une AOMI chez le cardiologue pour des examens cardiaques (tests d'effort...). La consultation directe du cardiologue est plus fréquente dans les grandes villes mais avec un motif cardiaque.

Prise en charge thérapeutique :

En termes de conseils thérapeutiques, le **cardiologue** est plus interventionniste, mais il peut être amené à suivre des patients directement.

Quant au **chirurgien vasculaire**, il prend en charge les cas avancés et va ensuite initier le traitement.

Comment peut-on améliorer les circuits entre médecins ?

Dans le dépistage de l'AOMI se distingue :

- un couple : Médecin généraliste-Cardiologue
- deux « prestataires externes » : Angiologue et Chirurgien vasculaire

Il est nécessaire qu'il y ait une meilleure intégration de l'angiologue et du chirurgien vasculaire au couple « Médecin Généraliste-Cardiologue » :

- annuaires locaux
- EPU commune multidisciplinaires

Le cardiologue, reste une cible importante pour la sensibilisation à la pathologie et à la prescription adéquate puisque le comportement thérapeutique du MG dépend, bien souvent de celui du cardiologue.

V.8. Prise en charge thérapeutique d'un patient artériopathe

Les entretiens qualitatifs auprès des médecins ont permis de donner les informations suivantes sur leurs manières et leurs habitudes de traiter un patient artériopathe.

V.8.a. Traitements d'une AOMI

La première mesure de prise en charge médicamenteuse de l'artérite des membres inférieurs est la correction des facteurs de risque :

- Arrêt du tabac
- Arrêt de l'alcool

- Diminution du cholestérol
- Equilibrer le diabète

Ainsi que le suivi des règles hygiéno-diététiques telles que la pratique de la marche. Il n'y a pas vraiment de traitements définis de l'AOMI, mais deux classes sont malgré tout reconnues par les médecins :

- **Les vasodilatateurs**

Ils sont prescrits par la plupart des médecins sans qu'ils aient une réelle efficacité reconnue. Ils sont plus perçus comme des **traitements symptomatiques** qui répondent à la douleur. Il sont souvent prescrits lorsque l'AOMI ne fait pas peur et est peu préoccupante.

- **Les antiagrégants plaquettaires (AAP)**

A l'inverse des vasodilatateurs, les AAP ont une justification médicale forte mais **ne répondent pas forcément à une problématique spécifique de l'AOMI**. En effet ces AAP sont plus prescrits pour des patients avec une atteinte cardiaque ou cérébrale. Le réflexe de prescription **PLAVIX®** dans l'AOMI est présent mais à un faible niveau. Il manque la perception d'un bénéfice direct sur l'AOMI.

- **Les statines**

Elles ne sont **pas spécifiques de l'AOMI**, mais il est convenu qu'il faut baisser le taux de cholestérol en cas d'AOMI ; les statines ont une action plus générale sur la maladie athéromateuse. Les statines ont donc une place en adjonction des AAP, mais pas en remplacement.

- **Les antihypertenseurs**

Ils restent en dehors de l'AOMI et ne sont prescrits que pour l'HTA , à l'exception d'un Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion, le ramipril, indiqué spécifiquement dans la réduction des risques cardiovasculaires chez les patients atteints d'AOMI.

Dans les 2/3 des cas, c'est le Médecin Généraliste qui initie les traitements, suivi par le cardiologue. De manière anecdotique, angiologues et chirurgiens vasculaires interviennent.

V.8.b. Vasodilatateurs vs antiagrégants plaquettaires

Les vasodilatateurs « challengent » fortement les AAP, et finalement l'emportent légèrement en notoriété globale. Cependant, 25,8% des médecins évoquent directement Plavix®. A noter que la prescription de Plavix® par le MG dépend, pour une prescription sur quatre, du cardiologue. Les autres classes sont « hors compétition ».

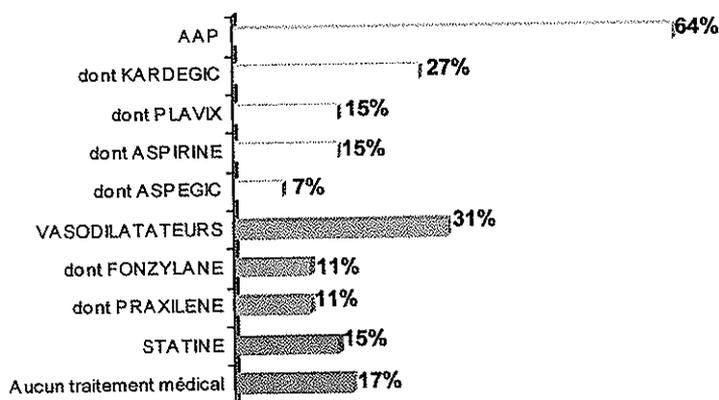
En cas d'artériopathie simple, les vasodilatateurs arrivent en tête puis aspirine et Plavix® à égalité. Mais ce sont les médecins ruraux qui seraient les plus prêts à prescrire Plavix® (et en première position).

En cas d'artériopathie sévère, Plavix® est sans conteste numéro 1 devant les vasodilatateurs puis l'aspirine. La position de Plavix® est particulièrement forte toujours en rural mais aussi dans les grandes villes.

Dés que l'Echo-Doppler montre des lésions sans retentissement hémodynamique, le MG a le réflexe AAP (64%) qui devient prédominant par rapport aux vasodilatateurs (31%).

Patient de 50 ans asymptomatique. L'Echo-Doppler artériel, réalisé à la suite d'une difficulté de palpation des pouls signale quelques lésions athéromateuses diffuses sans rétrécissement artériel notable

Type de traitement qui serait prescrit(I)

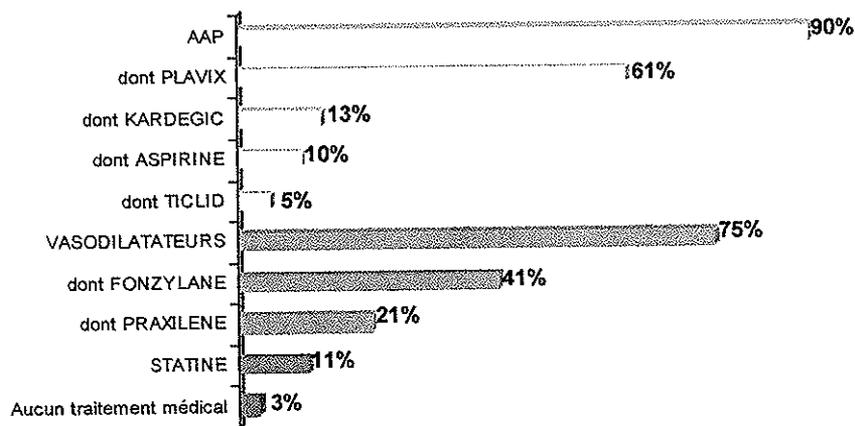


Source : Etude comportement MG, 2004

Quant à l'artérite évoluée non opérable, le MG fait le maximum : il prescrit dans 90% des cas des AAP dont 61% Plavix®, mais aussi des vasodilatateurs (75%). Il pense beaucoup moins aux statines (11%).

Patient de 60 ans ayant un périmètre de marche handicapant à 200 mètres, se plaignant de douleurs nocturnes. L'Echo-Doppler constate de nombreuses lésions sur les artères distales sans possibilité de geste d'angioplastie compte tenu du caractère distal

Type de traitement qui serait prescrit (II)



Source : Etude comportement MG, 2004

VI. Stratégie de développement du marché de l'AOMI et de Plavix® au sein de ce marché.

Comme vu précédemment, l'AOMI est une pathologie grave mais sous-diagnostiquée : plus de 2,5 millions de patients sont artériopathes en France et seulement 28% d'entre eux sont réellement diagnostiqués. L'artériopathie devient un réel problème de santé publique, de part ses complications cardiovasculaires graves.

A travers un SWOT*, vont être mis en évidence les opportunités et les menaces du marché de l'AOMI ainsi que les forces et les faiblesses de Plavix® au sein du marché de l'AOMI. En découleront alors les objectifs et les leviers d'actions stratégiques qui permettront de mettre en place les différentes actions.

VI.1. SWOT

D'après la partie précédente, la prise en charge de l'AOMI par les médecins généralistes est connue mais il est indispensable d'observer, de manière globale, l'environnement dans lequel évolue Plavix® . Ceci se fera à travers un SWOT.

MENACES	OPPORTUNITES
<ul style="list-style-type: none">▪ L'AOMI : marché en train de se construire ; seuls acteurs : BMS et SA▪ Seuls 17% des MG sont équipés de Doppler et 1/3 l'utilisent▪ L'aspirine est encore perçue comme le traitement de référence▪ Pas de prestations supplémentaires dans le fait de diagnostiquer par l'IPS▪ Plavix® est cher dans un contexte de diminution du déficit de la sécurité sociale▪ L'AOMI n'est pas perçue comme une réelle maladie artérielle	<ul style="list-style-type: none">▪ Prévalence des patients AOMI élevée mais sous-diagnostic de l'AOMI▪ AOMI = marqueur de risque d'autres pathologies cardiovasculaires (IDM, AVC)▪ Très forte corrélation entre l'AOMI et les facteurs de risques (tabac, diabète, HTA) => le profil patient est donc facilement identifiable▪ Déremboursement des vasodilatateurs

* Voir lexique

FORCES	FAIBLESSES
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plavix® > aspirine d'après CAPRIE ▪ Seul AAP à être indiqué dans l'AOMI ▪ Facile à utiliser : une fois par jour, bonne tolérance ▪ Existence d'un board AOMI constitué de KOL* qui cautionne l'AOMI 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Plavix® vs aspirine : Plavix® n'est donné que dans les AOMI sévères (AOMI polyvasculaires) ▪ Plavix® est trop cher pour une pathologie qui « n'en vaut pas la peine » ▪ Difficulté de démontrer l'efficacité de Plavix® puisque ce n'est pas un traitement symptomatique ▪ Les indications de Plavix® sont limitées à l'AOMI symptomatique ▪ Des cas de résistance au Plavix® ▪ Plavix® est perçu comme un produit pour spécialiste

Le marché de l'AOMI reste très peu développé puisque pratiquement 3 millions de patients seraient artériopathes et seulement 700 000 sont diagnostiqués. Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis sont les deux seuls laboratoires à tenter de changer la perception de l'artériopathie chez les médecins généralistes.

VI.2. Objectifs

D'après l'étude sur les comportements des médecins généralistes dans l'AOMI présentée dans la partie précédente et d'après le SWOT* qui permet de bien mettre en évidence l'environnement de Plavix® dans l'AOMI, nous nous fixerons les objectifs suivants pour tenter d'une part, d'augmenter le diagnostic de patients atteints d'AOMI et d'autre part d'augmenter le nombre de patients traités par Plavix®.

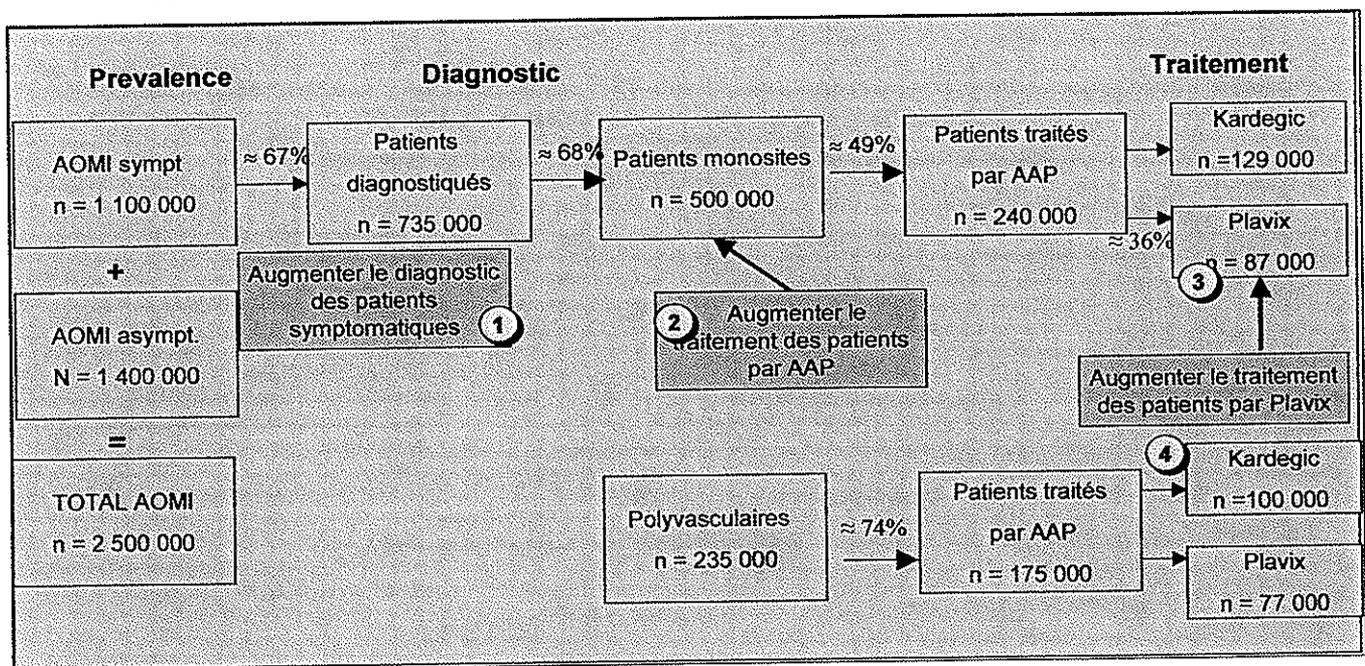
- Favoriser le **dépistage** et le **diagnostic** des patients artériopathes
→ développer le marché de l'AOMI
- Sensibiliser le médecin à l'AOMI
- Améliorer le traitement de l'AOMI en positionnant Plavix® en 1^{ère} intention pour tout artériopathe.

VI.3. Leviers d'action permettant de développer le marché de l'AOMI

Plavix® est le seul produit à avoir l'AMM dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, il a donc une position dominante. Malgré tout, comme vu dans la partie précédente, les médecins continuent à prescrire de l'aspirine ou des vasodilatateurs pour traiter cette pathologie.

Dans le schéma suivant, sont présentés les différents leviers d'actions répondant aux objectifs initiaux.

Leviers d'action pour augmenter le marché de l'AOMI et de Plavix®



1 Augmenter le diagnostic des patients symptomatiques :

Avant même de promouvoir le produit, il est donc indispensable de faire le marché et de le développer. C'est auprès des médecins généralistes qu'il faut concentrer cette stratégie puisque c'est cette cible qui est la plus à même de rencontrer des patients artériopathes non diagnostiqués. Concernant le cardiologue, seulement 6% de sa clientèle correspond à des patients AOMI monosites (sans aucun autre accident cardiovasculaire liés à l'AOMI) ou asymptomatiques.

La stratégie de développement du marché va s'articuler autour de 3 points principaux :

- Favoriser le dépistage des patients artériopathes, notamment, dans un premier temps, les patients symptomatiques qui se plaignent d'une douleur à la jambe
- Favoriser le diagnostic de patients artériopathes avec la pratique de l'IPS ou la réorientation des patients vers un cardiologue ou un angiologue
- Sensibiliser le médecin à l'AOMI et à ses risques cardiovasculaires considérables en augmentant le niveau d'intérêt et d'implication dans le traitement de l'artériopathie

2 Augmenter le traitement des patients par AAP :

Les médecins doivent être conscients que les vasodilatateurs, bien que soulageant la douleur, ne traitent pas pour autant l'AOMI et n'évitent pas tous les risques cardiovasculaires.

3 et 4 Augmenter le traitement des patients par Plavix® :

Parallèlement à l'évolution du marché de l'AOMI c'est à dire à l'augmentation du nombre de patients diagnostiqués AOMI, il faut veiller à ce qu'il y ait une élévation du taux de patients traités par Plavix®. Une stratégie de « promotion produit » sera mise en place : convaincre le médecin que Plavix® reste le traitement de référence dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

VI.4. Actions mises en place pour améliorer la prise en charge et le dépistage de l'AOMI chez les médecins

Pour contrecarrer le sous-diagnostic de l'AOMI, il est indispensable d'insister sur la gravité de la pathologie et les risques encourus pour sensibiliser le médecin à son rôle dans le dépistage. Mais le fait que Plavix® n'ait pas de réels concurrents dans l'AOMI pourrait aussi être considéré comme un désavantage : le développement du marché de l'AOMI n'est « supporté » que par les 2 laboratoires en co-promotion (BMS et Sanofi-Aventis) dont l'objectif principal est de s'investir dans cet énorme travail de dépistage . La dynamique d'évolution de marché reste donc assez faible.

C'est à travers des Relations Publiques et les forces de ventes Plavix® que les 2 laboratoires vont tenter de sensibiliser les médecins à ce réel problème de santé publique qu'est le faible dépistage des patients atteints d'AOMI.

VI.4.a. Les Relations Publiques : Réunions nationales AOMI ⁽¹⁾

Ces RP sont intitulées "Régionales de l'athérombose". L'objectif est de regrouper une centaine de MG à chaque réunion, les lieux de ces RP étant répartis dans toute la France de manière à ce que chaque région soit représentée. Le but premier de ces regroupements est la **conquête de médecins non prescripteurs de Plavix®** de manière à ce qu'ils modifient leurs prise en charge thérapeutique. Les médecins ciblés seront donc les gros prescripteurs d'antiagrégants plaquettaires et les petits-moyens prescripteurs de Plavix®.

VI.4.a.i. *Symposium : points abordés*

Lors de ces RP, le CNO (Conseil National de l'Ordre) précise qu'il est nécessaire de travailler 6 heures sur 2 jours (généralement un Week-End). Le programme est composé d'un symposium d'une durée de 2H30 le samedi en fin d'après-midi et d'un atelier pratique le dimanche matin à partir de 9h. Le symposium, intitulé « **l'AOMI en pratique** » est constitué de 3 parties.

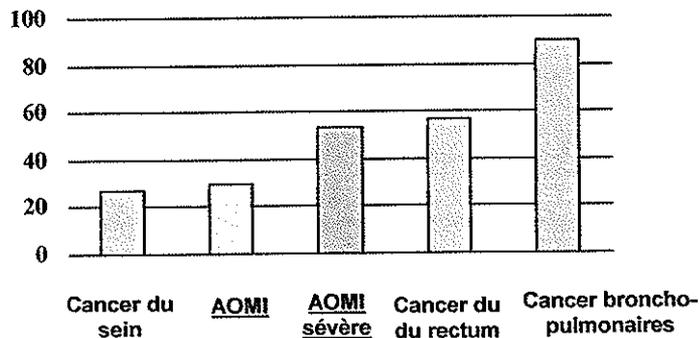
AOMI en France : épidémiologie et prise en charge actuelle (24, 25, 26)

- L'évolution de la maladie athéromateuse est expliquée à travers des schémas : de la formation des plaques d'athéromes jusqu'à l'agrégation plaquettaire. Il faut partir du principe que le médecin ne traite une pathologie qu'à partir du moment où il comprend son origine, les causes et la façon dont elle se forme. Sur le même principe, le médecin prescrira beaucoup plus un médicament lorsqu'il aura compris son mécanisme d'action.

- Le sous-diagnostic de l'AOMI, réel problème de santé publique, est mis en évidence à travers différentes études qui illustrent la différence de prévalence : la prévalence basée sur l'existence d'une claudication intermittente en interrogeant le patient ou la prévalence basée sur la mesure l'IPS.

- Le pronostic sombre de l'AOMI est mis en valeur avec aggravation de ce pronostic selon la sévérité de la maladie et mortalité à 5 ans du patient.

Mortalité à 5 ans du patient atteint d'AOMI comparée à celle d'autres pathologies



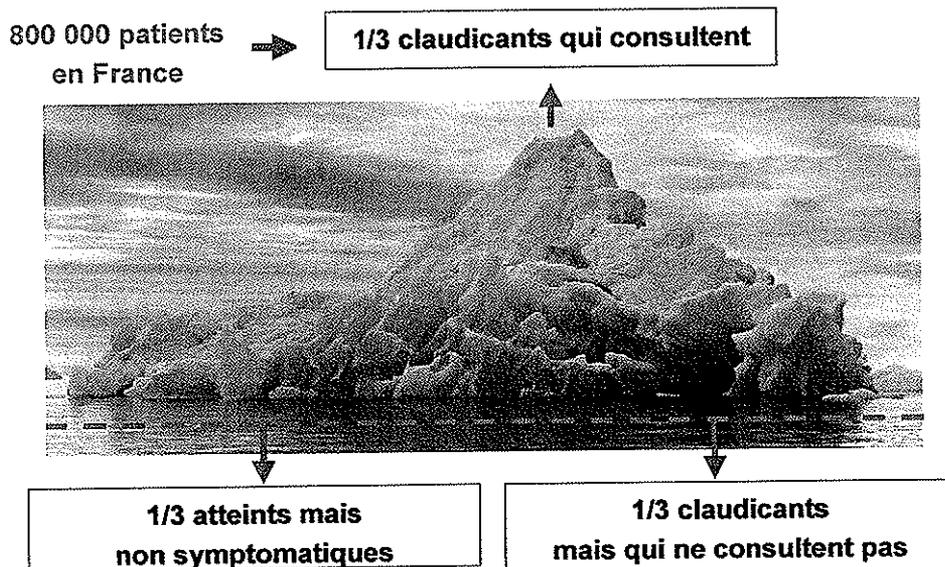
Sources : Dormandy JA, Rev Prat. 1995
McDermott MM et al, J Gen Intern Med. 1994
European Journal of Cancer 1998.

Un rappel sur la prise en charge du patient AOMI et les traitements est indispensable.

- L'AOMI : discussion de cas cliniques ⁽⁶⁾

Cette partie est présentée sous forme de cas cliniques interactifs : chaque médecin a en sa possession un boîtier lui permettant de répondre aux questions. Un bref rappel du sous-diagnostic de l'AOMI est fait, de manière imagée, ce qui permet une plus grande mémorisation pour les MG.

Sous-diagnostic de l'AOMI



Letouzey JP et al. Cardiologie 2000 ; 1996

Des questions sur l'AOMI ainsi que deux cas cliniques sont alors présentés. Les cas cliniques insistent sur les moyens de diagnostic, la relation IPS/gravité de l'AOMI. Le second cas est consacré à un patient artériopathe mais non diagnostiqué. A la fin du symposium, les médecins doivent prendre conscience de l'existence de tels cas dans leurs clientèles.

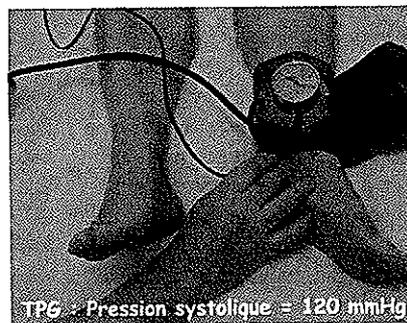
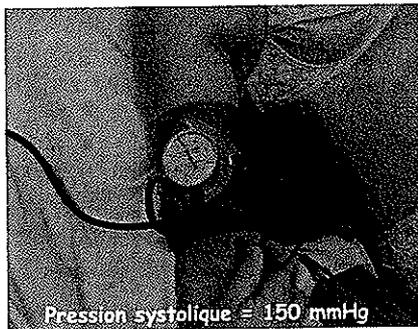
- **L'AOMI en pratique : ce qu'il faut en retenir**

C'est une synthèse des parties précédentes permettant de revoir et d'insister sur chacun des points les plus importants :

- la gravité d'une AOMI : plus l'IPp est bas, plus le risque de faire un IDM ou un AVC est gros.
- les facteurs de risque d'une AOMI
- la prise de l'IPS et le calcul permettant au MG de diagnostiquer une artériopathie avant même d'avoir recours à l'Echo-Doppler.

Le dimanche matin est consacré à un atelier pratique pendant lequel les médecins peuvent prendre l'IPS d'un cobaye à l'aide d'un Doppler de poche et d'un stéthoscope.

Prise de l'IPS



PAS humérale = 150 mmHg

PAS cheville G = 120 mmHg

IPS Cheville Gauche = 120/150 = 0,8

VI.4.a.ii. Orateurs du symposium

Les orateurs du symposium sont tous des spécialistes, idéalement un board multi-disciplinaires :

- un angiologue
- un cardiologue
- un chirurgien vasculaire

Ce sont tous des leaders d'opinions* ou KOL*. Ce sont les médecins régionaux BMS qui sont chargés de recruter et de former les orateurs avant l'opération.

VI.4.a.iii. *Suivi des RP nationales*

a) *Questionnaires de satisfaction MG*

Voir questionnaire en annexe 1 :

Il est demandé aux médecins présents, après chaque RP nationale, de remplir un questionnaire de satisfaction de manière à améliorer d'une part la qualité de service, et d'autre part, la qualité du contenu scientifique présenté. En moyenne, 20% des MG présents renvoient ce questionnaire.

b) *Qualification des médecins invités* ⁽²⁷⁾

L'objectif initial est d'inviter des médecins gros prescripteurs d'antiagrégants plaquettaires mais qui ne prescrivent que très peu de Plavix® : c'est une **dynamique de conquête**, l'objectif marketing étant de les faire changer d'habitudes de prescription.

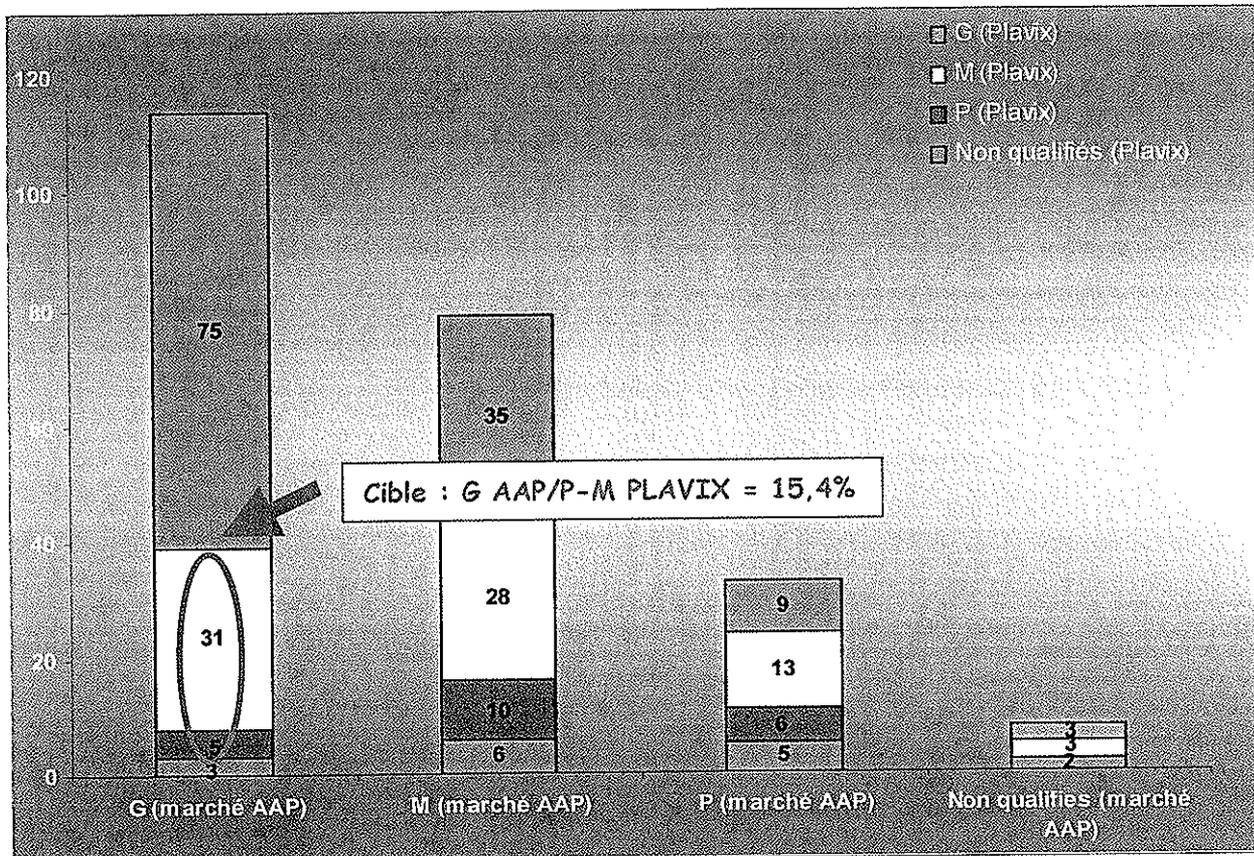
Une analyse de qualification a été faite sur les 3 premières RP nationales réalisées par l'équipe marketing Plavix®, sur l'année 2004. Seulement 15% des médecins recrutés pour participer à ces RP sont à fort potentiel Plavix®, c'est à dire prescrivant majoritairement de l'aspirine.

Qualification des médecins généralistes

Cible : G AAP/P-M PLAVIX

	G (marché AAP)	M (marché AAP)	P (marché AAP)	Non qualifiés (marché AAP)	Total
Non qualifiés (Plavix)	3	6	5	2	16
P (Plavix)	5	10	6		21
M (Plavix)	31	28	13	3	75
G (Plavix)	75	35	9	3	122
Total	114	79	33	8	234

* Voir lexique



Source : D'après Teams BMS

La plupart des médecins invités sont des gros prescripteurs Plavix® soit 51%. Or, ces médecins comprennent déjà l'intérêt de prescrire Plavix®. Ce sont des médecins déjà « convertis » au Plavix®. Cette opération a finalement plus pour effet de « fidéliser » les MG plutôt que de conquérir de nouveaux gros potentiels AAP.

Il est important que les délégués soient à l'avenir, beaucoup plus sensibilisés sur le ciblage des médecins à recruter.

c) **Impact de la promotion Plavix® à travers ces RP nationales chez le Médecin Généraliste**

La réalisation de ces réunions nationales AOMI a pour objectif marketing d'augmenter le dépistage de l'artériopathie et donc d'augmenter le nombre de patients AOMI traités par Plavix®. A la suite de ces RP, des études sont alors mises en place pour observer le retour sur investissement et juger de l'utilité de la mise en place de RP nationales Médecins Généralistes.

L'objectif de ces études est double :

- Mesurer le retour sur investissement (ROI) des RP mises en place en 2004 pour la promotion de Plavix®
- Réaliser un bilan promotionnel analysant auprès des médecins l'impact combiné de différentes opérations sur la croissance de Plavix®

VI.4.b. Formations Médicales Continues (FMC) AOMI

VI.4.b.i. *Descriptif de l'opération*

Le thème de ces RP/FMC AOMI est identique à celui des RP nationales : ***Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs, témoin d'un risque vasculaire majeur qu'il faut contrôler.***

Les diapositives présentées au cours de ces RP sont strictement identiques au programme de formation des « Week-Ends ». C'est en quelque sorte un programme « allégé » qui dure 1 heure environ. Le dépistage et la prise en charge de l'AOMI en médecine générale sont présentés par un expert local, formé par le board* AOMI. Ces experts sont au nombre de 100 et sont angiologues, cardiologues et/ou chirurgiens vasculaires.

Plavix® est encore dans une dynamique de conquête avec pour cible des médecins qui prescrivent beaucoup d'AAP mais peu de Plavix® ; l'objectif marketing étant de les faire changer d'habitudes de prescriptions de manière à mieux traiter les patients artériopathes. Ces RP regroupent 10 à 15 médecins, à des dates variées, dans toute la France.

* Voir lexique

VI.4.b.ii. **Les suivis d'opérations**

a) **Questionnaire de satisfaction MG**

Voir questionnaire en annexe 2

Dans les 15 jours suivant la RP AOMI, les délégués médicaux doivent récupérer, auprès du médecin ayant participé à la réunion, un questionnaire de satisfaction. Celui-ci porte aussi bien sur la qualité du programme scientifique que sur la qualité des intervenants ainsi que l'originalité de l'animation. **Dans le cadre de cette démarche nationale de sensibilisation sur l'AOMI, les commentaires des médecins sont très utiles pour améliorer la qualité de service.**

Plus de 150 questionnaires ont été centralisés depuis Mars 2004 (première RP AOMI). Plus de 95% des médecins ayant répondu ont trouvé la présentation scientifique très intéressante et **70%** d'entre eux pensent voir **leur pratique évoluer** en ce qui concerne la prise en charge de l'AOMI. L'objectif recherché est donc atteint. De plus, l'originalité de cette FMC semble plaire puisque 94% d'entre eux conseilleraient ce programme à un de leur collègue.

b) **Questionnaire de satisfaction délégués médicaux**

Voir questionnaire en annexe 3

L'intérêt des délégués médicaux pour ces FMC est très important. En effet, le contact établi avec les médecins lors de ces réunions est indispensable pour favoriser un bon relationnel avec les visiteurs médicaux. Si ceux-ci ne sont pas motivés ou trouvent le programme inintéressant, le message auprès des médecins sera forcément moins positif. Après chaque réalisation de RP, les délégués ont été évalués pour connaître leur ressenti quant à ces FMC aussi bien au niveau de la qualité de l'orateur que de la partie scientifique ou de la partie animation.

c) **Mesure de l'impact RP AOMI sur les prescriptions Plavix®⁽²⁸⁾**

Comme pour les RP nationales, il est indispensable de mesurer l'impact des RP FMC AOMI sur les prescriptions de Plavix® chez les patients atteints d'AOMI.

Objectif :

L'objectif de cette étude est double :

- Evaluer l'impact de la RP AOMI sur les prescriptions de Plavix® en comparant l'évolution du rendement des prescriptions Plavix® des médecins participants à la RP AOMI versus un groupe témoin identique .
- Déterminer si le profil des médecins invités est conforme aux objectifs initiaux.

Méthodologie :

Des groupes de médecins participant sont effectués en fonction de la date des RP auxquelles ils ont participé et son répartis par potentiel :

- Groupe 1 : « **Clients** » **PLAVIX®** (Gros/Moyens prescripteurs Plavix® et Gros /Moyens prescripteurs AAP).
- Groupe 2 : « **Non clients** » **PLAVIX®** (Petits/Moyens prescripteurs Plavix® et Gros /Moyens prescripteurs AAP).
- Groupe 3 : **Faibles potentiels AAP** (Petits et non prescripteurs AAP).

Pour chacun de ces groupes, on distingue 4 périodes :

- T0 avant la RP (décembre 2003- février 2004)
- T1 pendant la RP (à partir de mars 2004)
- T2 après la RP (1^{ère} rémanence juillet-sept 2004)
- T3 après la RP (2^{nde} rémanence oct –dec 2004)

Le groupe témoin est constitué de médecins non participant à la RP AOMI (280 médecins issus de l'observatoire THALES+HERACLES) extrapolés sur un nombre comparable au groupe de participants actifs.

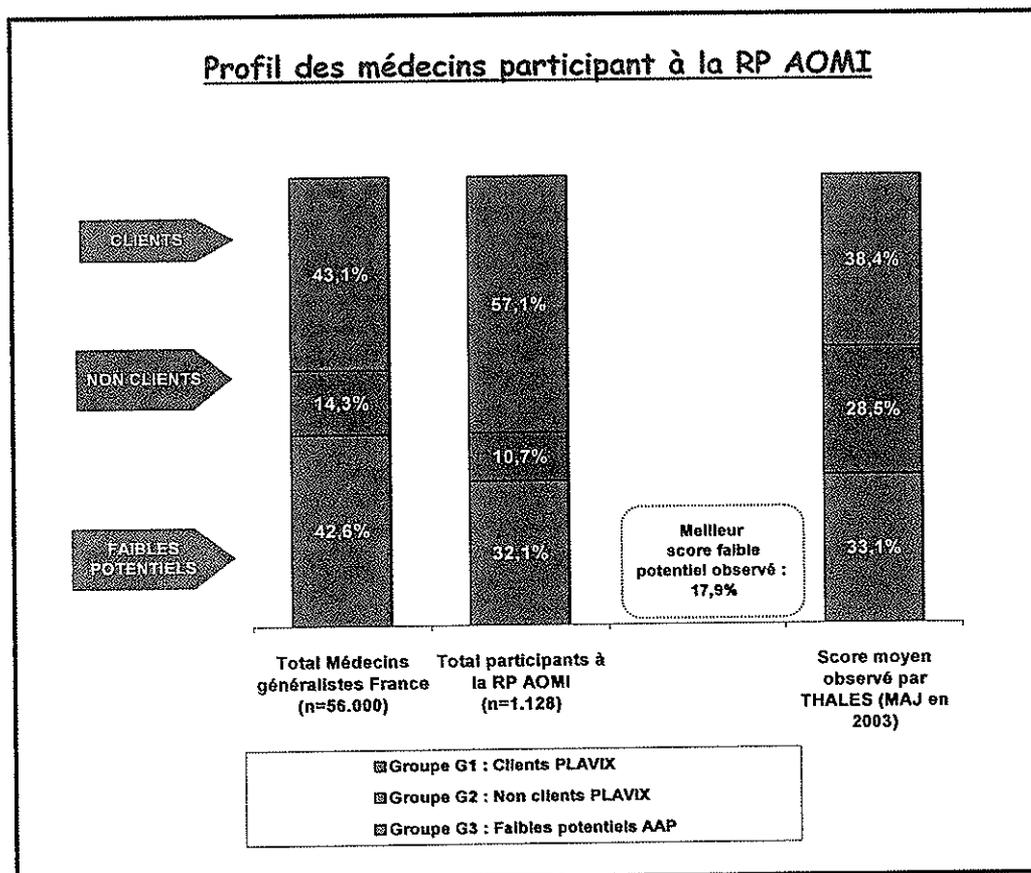
Ce groupe est apparié au groupe de participants à la RP sur 2 critères en T0 :

- fréquence de prescription Plavix®
- potentiel AAP

Les médecins de ce groupe ont un nombre de patients AOMI sous Plavix® identique à ceux du groupe participant en T0.

Résultats :

1/ Implantation de la RP AOMI en fonction de la segmentation Clients/non Clients



Source : Thales 09/04

On observe une très forte implantation chez les gros prescripteurs de Plavix® (57%) et une implantation très moyenne chez les médecins visés (11%) qui représentent pourtant le groupe prioritaire de ces RP FMC AOMI.

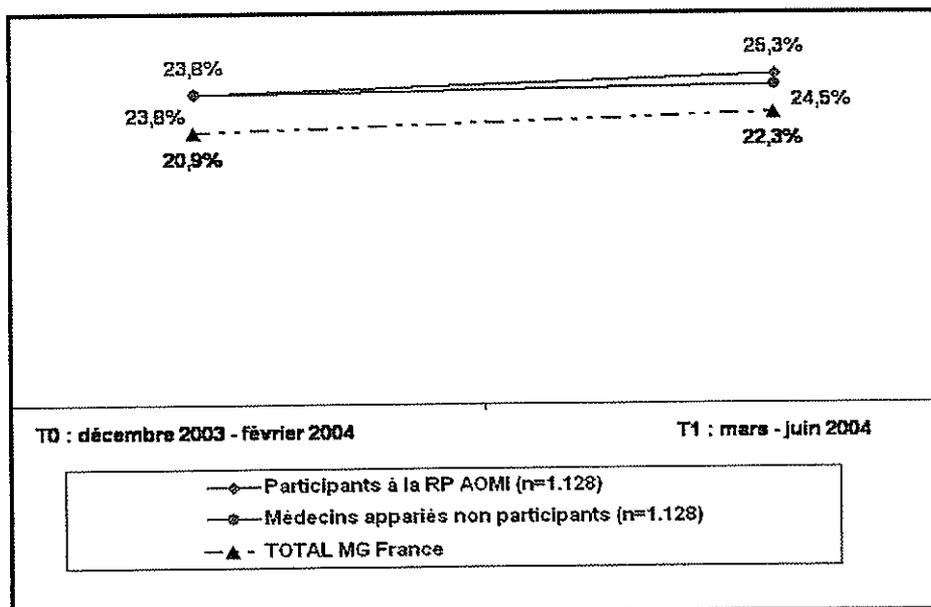
Le score d'implantation chez les faibles potentiels dans la moyenne des RP observées par Thalès reste cependant élevé (meilleur score faible potentiel 17,9%). Ces RP sont donc plus dans une dynamique de fidélisation plutôt que de conquête de « nouveaux clients ».

2/ Impact des RP AOMI sur Plavix® toutes indications confondues

Sur la période (mars à juin 2004), le nombre de patients traités par Plavix® a évolué de 1,5 point de part de marché (soit 7313 prescriptions). Dans le groupe témoin de non participants, le nombre de patients traités par Plavix® a progressé de 0,7 points (soit 6530 prescriptions).

Il n'y a pas une grande différence entre les deux groupes mais cette différence n'est pas négligeable. En effet, la capacité de générer des gains de part de marché est plus difficile chez des médecins où Plavix® est déjà bien implanté. Ce qui est le cas dans le groupe de médecins participants où plus de la moitié des médecins sont Gros /Moyen prescripteurs Plavix®.

Evolution de la part de marché Plavix® toutes indications confondues

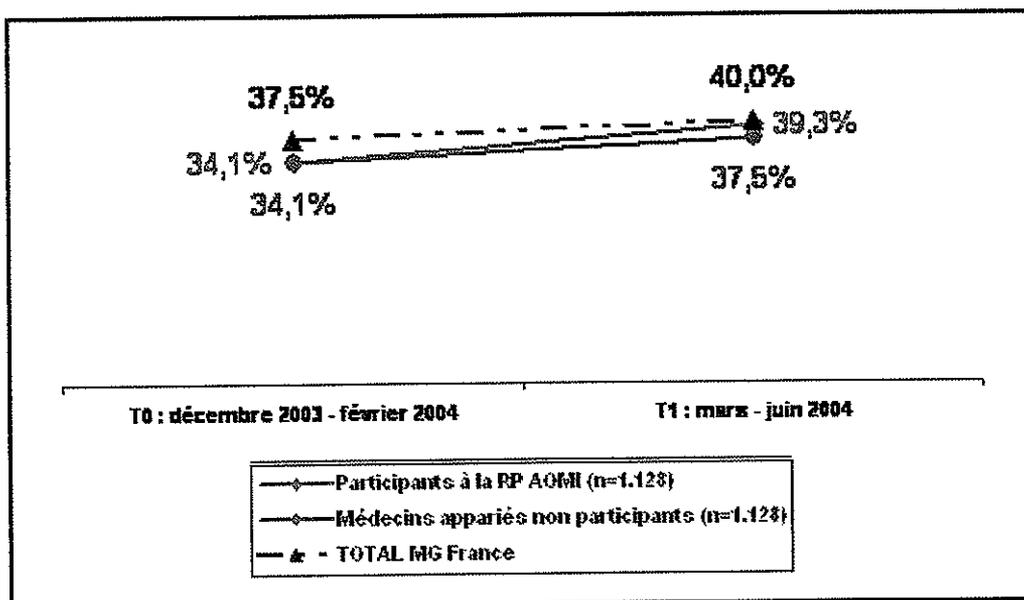


Le gain en prescriptions est quantifié à 783 (soit 0,7 px par MG participant)
Le gain en Chiffre d'Affaire généré par les RP est de 71 236 € (soit un gain de 63€ par MG participant)

3/ Impact des RP AOMI dans l'artériopathie

Ces RP ont eu un impact faible en gain de prescriptions Plavix® mais elles ont contribué favorablement aux prescriptions dans l'indication AOMI : 347 prescriptions gagnées dans l'AOMI sur un total de 783, soit 44% du gain total de prescriptions. L'attribution de prescriptions profite donc à l'AOMI (qui ne représente normalement que 17,4% de la structure des prescriptions de PLAVIX®) .

Evolution de la part de marché Plavix® dans l'AOMI



Source : Thales 09/04

Dans 63% des cas, le médecin généraliste a prescrit Plavix® pour le traitement d'un patient atteint d'une artériopathie **monosite**.

Conclusion :

Cette analyse montre que la rentabilité de cette opération est relativement faible en terme de gain de prescriptions sur la période d'analyse considérée car cette opération a plus pour effet de fidéliser les médecins qui prescrivent déjà Plavix® plutôt que de conquérir des MG qui ne traitent pas leur patient par Plavix®, c'est à dire, les gros potentiels AAP.

Le profil des médecins invités n'est donc pas complètement conforme à l'objectif initial . Cependant, on peut attribuer presque la moitié des prescriptions gagnées à l'artériopathie et notamment à l'artériopathie monosite.

VI.4.c. Aides de visite (ADV) et remis de visite à travers les forces de vente ⁽¹⁾

La visite médicale est caractérisée par le fait qu'elle entre dans le cadre de l'information médicale pour favoriser le bon usage du médicament, et parler avec compétence et objectivité des produits : c'est une des missions de Santé Publique des laboratoires pharmaceutiques. Ce point est d'autant plus important que les médecins de ville considèrent les visiteurs médicaux comme leur première source d'information médicale.

Chez Bristol-Myers Squibb, 2 des 3 réseaux de délégués médicaux présentant Plavix® sont consacrés à l'AOMI ce qui démontre cette volonté première de mettre en avant l'artériopathie des membres inférieurs afin d'améliorer le dépistage. A travers les aides de visites et les remis de visites, les délégués médicaux doivent faire passer principalement deux messages en ce qui concerne la pathologie :

- favoriser le **dépistage** des patients artériopathes (se plaignant d'une douleur à la jambe) et le **diagnostic** (en pratiquant l'IPS ou en réorientant le patients vers un cardiologue ou un l'angiologue)
- sensibiliser le médecin à l'AOMI : Augmenter le niveau **d'intérêt et d'implication dans le traitement** de l'artériopathie en leur faisant prendre conscience de la gravité de la pathologie et en les responsabilisant.

Le discours des visiteurs médicaux est donc très axé, au cours de la campagne septembre 2004, sur le risque de l'artériopathie. L'artériopathie des membres inférieurs est une pathologie insidieuse et son diagnostic n'est pas toujours évident. Aujourd'hui encore, 1 artériopathe claudicant sur 2 n'est pas diagnostiqué.

D'après l'étude sur le comportement des médecins dans la prise en charge de l'AOMI, Il faut s'appuyer sur les **perceptions du sous-diagnostic actuel** dans l'esprit des médecins pour développer des actions telles que la sensibilisation sur la **gravité de la pathologie**, la **nécessité d'examens cliniques précis**, l'existence de **moyens de dépistage faciles et fiables**.

Sous-diagnostic de l'AOMI :

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs est une pathologie insidieuse et son diagnostic n'est pas toujours évident. « Le sous-diagnostic de l'AOMI » est l'entrée de visite du délégué qui présentera Plavix® en première position.

Visuel des délégués présentant Plavix® en 1^{ère} position (I)



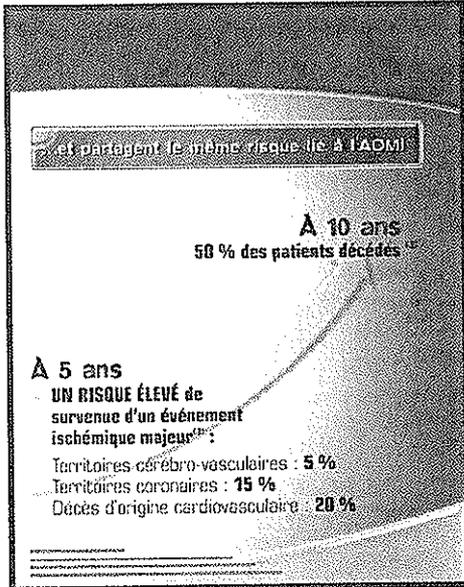
Source : documents internes BMS

Gravité de l'AOMI :

Le risque de complications cardiovasculaires majeures de l'AOMI est accablant...Il faut donc, absolument protéger les patients de ce risque cardiovasculaire. L'artériopathie des membres inférieurs est une manifestation d'athéromatose, maladie diffuse qui touche aussi les artères cérébrales et coronaires. 1 artériopathe sur 2 a aussi une atteinte coronaire et plus de 30% des artériopathes ont une sténose carotidienne supérieure à 50%.

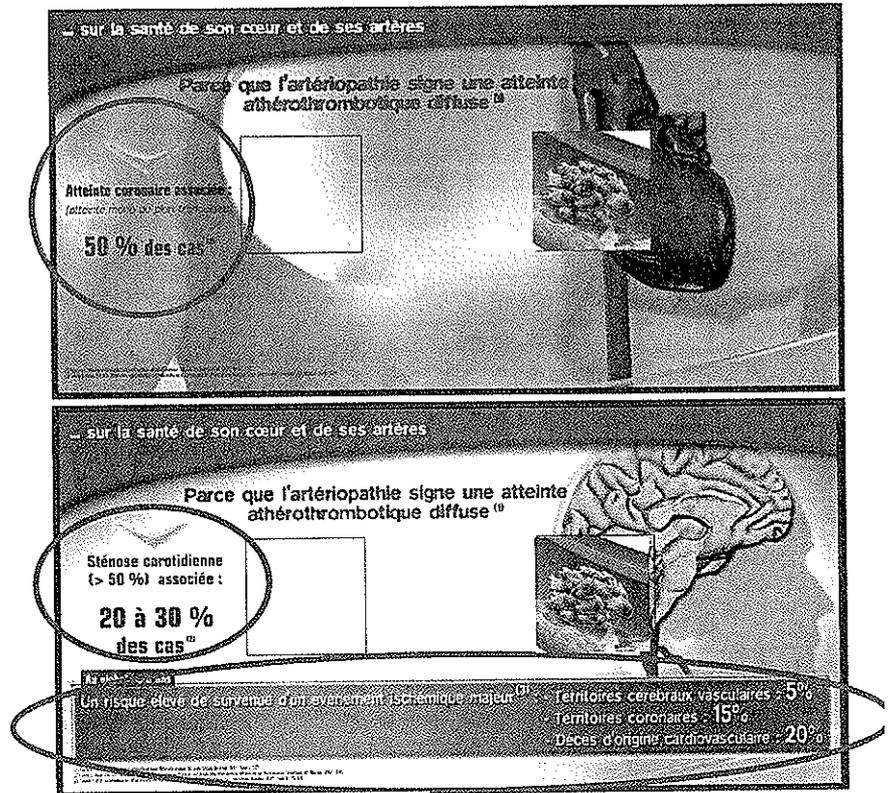
Le pronostic vital de tout artériopathes est alarmant : à 5 ans, 1 artériopathe sur 5 décède et à 10 ans, c'est même 1 artériopathe sur 2 qui décède.

Visuel des délégués présentant Plavix® en 1^{ère} position (II)



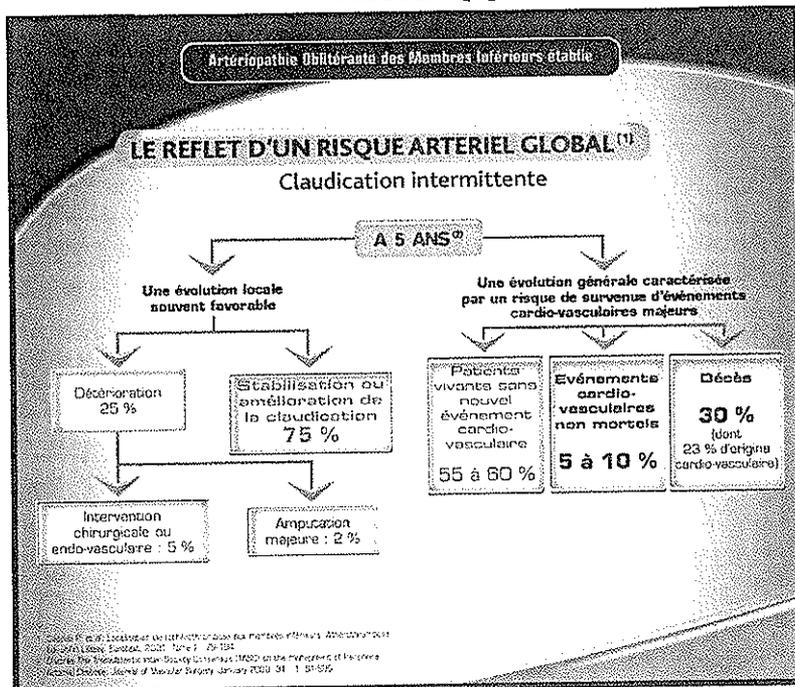
Source : documents internes BMS

Visuel des délégués présentant Plavix® en 3^{ème} position (I)



Source : documents internes BMS

Remis de visite donné aux 2 réseaux (I)



Source : documents internes BMS

Comme dit précédemment, le principal concurrent de Plavix® est l'aspirine, pourtant sans AMM dans cette pathologie.

Le médecin, pour prescrire un médicament, doit comprendre la pathologie mais surtout doit connaître la manière dont agit le médicament. Le rôle du délégué médical est donc de convaincre le médecin en expliquant le mécanisme d'action de Plavix® et surtout sa différence par rapport à l'aspirine.

**Visuel des délégués présentant
Plavix® en 1^{ère} position (III)**

Prévention secondaire
Plavix
clopidogrel 75 mg

POUR ÉVITER LA FORMATION DU THROMBUS PLAQUETTAIRE

Plavix agit par un mécanisme d'action différent de celui de l'aspirine

Inhibe l'agrégation plaquettaire

Prévention secondaire
Plavix
clopidogrel 75 mg

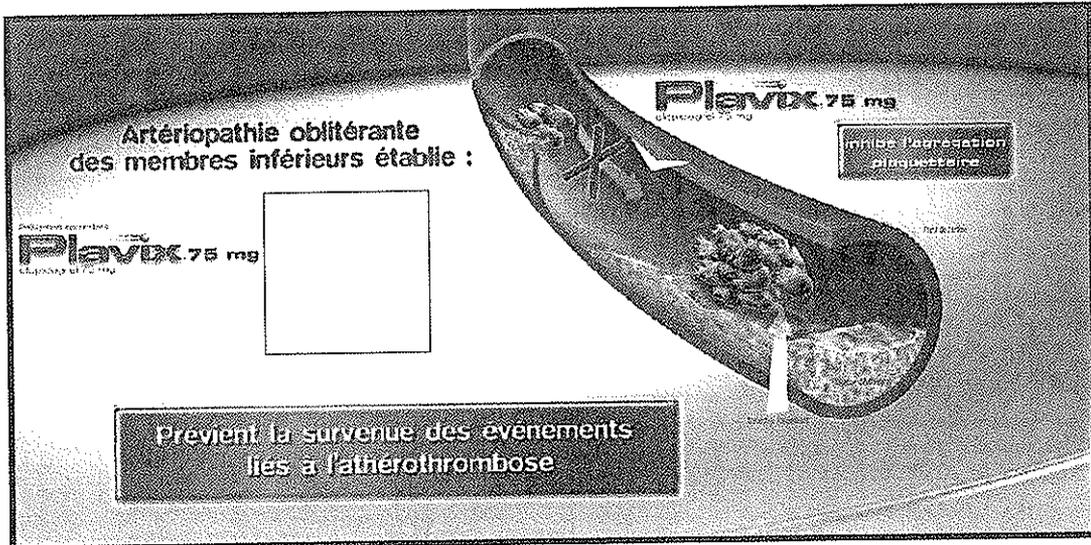
PROTÈGE VOS PATIENTS AYANT UNE AOMI ÉTABLIE
DES COMPLICATIONS ISCHÉMIQUES
LIÉES À L'ATHÉROTHROMBOSE

Source : documents internes BMS

L'objectif est d'expliquer pourquoi Plavix® est le traitement de référence dans le traitement de l'artériopathie et pourquoi Plavix® a une plus grande efficacité que l'aspirine. Appuyé par l'étude « CAPRIE », la supériorité de Plavix® est démontrée par :

- le mécanisme d'action de l'aspirine qui diffère de celui de Plavix®
- l'action finale de Plavix® en tant qu'antiagrégant plaquettaire
- le fait que Plavix® est le seul à avoir l'AMM dans l'AOMI.

Visuel des délégués présentant
Plavix® en 3ème position (II)



Source : documents internes BMS

VII. Etude sur le rôle potentiel des pharmaciens dans la prise en charge de l'AOMI

Pour augmenter le volume du marché de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI), il faut augmenter et améliorer le diagnostic de la pathologie : il faut convaincre le médecin de dépister puisqu'il représente l'élément central dans le dépistage. C'est ensuite le pharmacien auquel doit s'adresser le patient pour obtenir ses médicaments. Le comportement de ce pharmacien dans la prise en charge d'un patient artériopathe est inconnu. Connaît-il l'artériopathie des membres inférieurs ? Sait-il quel est le seul médicament qui puisse être prescrit dans une telle pathologie ? Pourrait-il détecter des patients AOMI symptomatiques claudicants qui n'ont pas été diagnostiqués artériopathes ?

Il est donc nécessaire de voir si ce pharmacien peut être considéré comme une cible toute aussi importante que le médecin prescripteur pour améliorer la prise en charge du patient atteint d'AOMI.

VII.1. Méthodologie

J'ai réalisé, au cours de mon stage, une enquête auprès de 28 pharmacies de villes :

- 4 pharmacies à Levallois (92)
- 15 pharmacies à Rueil Malmaison (92)
- 4 pharmacies à Limoges (87)
- 5 pharmacies à Paris (75)

Après avoir fixé un rendez-vous par téléphone auprès des pharmacies de Rueil Malmaison, je me suis rendue sur place pour poser un questionnaire préparé à l'avance (*voir annexe 4*). En ce qui concerne les 13 autres pharmacies, les pharmaciens ont accepté de me répondre sans rendez-vous.

L'entretien dure 20 minutes et s'adresse aussi bien aux pharmaciens qu'aux préparateurs, l'objectif étant d'interroger les personnes qui s'occupent des patients et qui sont à même de leur donner des conseils.

- 18 pharmaciens dont
 - 4 jeunes pharmaciens exerçant depuis moins de 2 ans
 - 1 étudiante de 5^{ème} année
- 10 préparateurs

VII.2. Réalisation du questionnaire

Voir questionnaire en annexe 4 :

« Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) »

Après un bref rappel sur l'AOMI et le fait que ce soit un réel problème de santé publique car pathologie aux conséquences cardiovasculaires graves mais sous-diagnostiquée, le questionnaire s'oriente sur le rôle du pharmacien, en général puis, plus spécifiquement, son rôle dans l'AOMI et l'aide au dépistage. Puis il lui a été demandé le type d'information qu'il souhaiterait avoir sur cette pathologie et la façon de lui présenter. Le questionnaire se termine par la nécessité d'informer le patient sur cette pathologie et ce qu'en pense le pharmacien.

VII.3. Le pharmacien et l'AOMI

VI.3.a. Rôle du pharmacien

Les pharmaciens se considèrent, avant tout, en tant que relais entre le médecin et le patient. Leur rôle premier est de donner des conseils, de rassurer le patient et de l'écouter. Il peut informer le patient sur sa maladie, sur son traitement (posologie, utilisation du médicament...). Il sensibilise grandement le patient sur l'observance : ne pas arrêter son traitement quand on le souhaite mais respecter la durée prescrite par le médecin.

Leur rôle est également de bien faire attention aux possibles interactions médicamenteuses ou aux contre-indications. Il arrive que le pharmacien refuse certains traitements prescrits par le médecin ou l'appelle pour confirmer une prescription. Le pharmacien oriente ou réoriente le patient vers son médecin lorsque c'est nécessaire notamment dans certaines pathologies telles que :

- problèmes dermatologiques (herpès, zona, abcès, panaris)
- maux de tête
- hypertension
- diabète ou hypercholestérolémie après lecture des résultats d'analyse
- dysfonctionnement thyroïdien
- problèmes ophtalmologiques
- maladie d'Alzheimer
- infections urinaires
- angines.....

VI.3.b. Rôle du pharmacien dans l'AOMI

L'AOMI est un terme que les pharmaciens ne connaissent pas ; ils préfèrent parler d'artérite. Seuls les jeunes pharmaciens savent que ça correspond à l'artériopathie des membres inférieurs. Bien que le pharmacien considère avoir un rôle de relais entre le médecin et le patient, il est très rare, voir quasiment impossible, en pratique, qu'il oriente un patient atteint d'AOMI mais non diagnostiqué vers son médecin et cela pour plusieurs raisons :

- le dialogue :

Le dialogue pharmacien/patient est très délicat à instaurer puisqu'il faudrait, d'une part que le patient se rende toujours dans la même pharmacie et quand bien même, il faudrait qu'il soit servi par la même personne. Or, dans les pharmacies interrogées, 4 à 5 personnes, en moyenne, peuvent servir les patients.

Malgré la connaissance du traitement (et donc la connaissance des facteurs de risque possibles), le pharmacien ne peut suspecter le diagnostic d'une AOMI car ne connaît pas assez bien son patient.

- **l'examen clinique :**

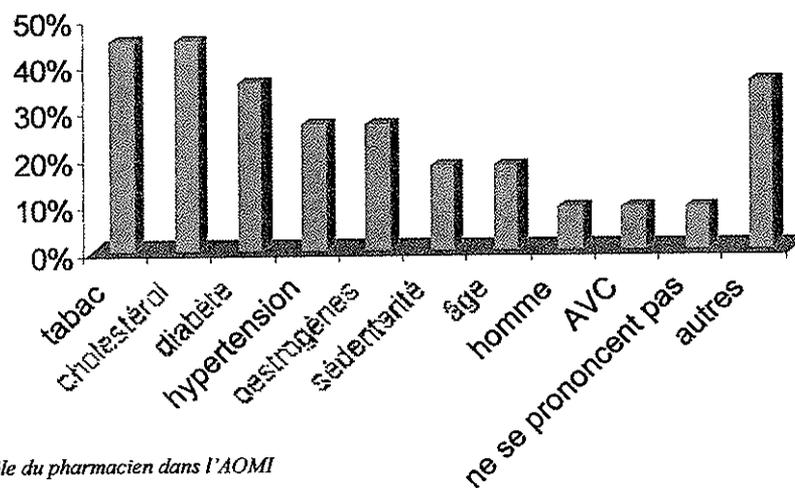
Il est nécessaire de faire un examen clinique approfondi pour diagnostiquer une artériopathie. Les pharmaciens interrogés disent être dans l'impossibilité de faire le diagnostic différentiel d'une artériopathie car ils ne disposent pas des outils nécessaires. Lorsqu'on leur demande leur avis lorsqu'un « *patient claudicant se plaint d'une crampe douloureuse à la jambe qui cesse à l'effort, avec un ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires* », 100% des pharmaciens affirment qu'ils ne penseront pas à une artériopathie mais plutôt à :

- des douleurs musculaires
- des troubles veineux, des phlébites
- de l'arthrose

- **le manque de connaissance :**

D'après les réponses des pharmaciens, on voit que celui-ci ne pense pas à l'artériopathie parce qu'il ne connaît pas bien cette pathologie, exceptés les jeunes pharmaciens. C'est une pathologie qui n'était que très peu enseignée jusqu'à une époque encore proche. Le pharmacien ne connaît pas bien les symptômes ni les facteurs de risques.

Facteurs de risques de l'AOMI cités en spontanée par le pharmacien



Source : Etude rôle du pharmacien dans l'AOMI

Moins de 50% des pharmaciens interrogés citent le tabac et moins de 40% citent le diabète alors que ce sont les 2 facteurs de risque les plus importants dans l'AOMI. L'hypertension n'est citée que par 30% des pharmaciens et la sédentarité par 20% d'entre eux. Et 10% ne connaissent pas les facteurs de risque responsables d'une artériopathie.

Ces résultats témoignent du manque de connaissance des pharmaciens en ce qui concerne l'AOMI. Aucun des 28 pharmaciens ou préparateurs interrogés n'a eu une formation sur l'AOMI depuis qu'ils exercent : c'est une pathologie inconnue et lorsqu'on leur parle de réel problème de santé publique, du sous-diagnostic et des risques encourus, ceux-ci sont plus ou moins étonnés.

- confrontation prescripteur / pharmacien :

A la question « *que faites vous lorsque le patient diagnostiqué artériopathe est soulagé par des vasodilatateurs et n'est pourtant absolument pas protégé car non traité par des antiagrégants plaquettaires* » le pharmacien répond qu'il ne peut pas interférer dans le dialogue patient/médecin.

60% des pharmaciens interrogés expliquent que c'est le rôle du médecin de prescrire, qu'ils sont là pour vérifier les éventuelles interactions mais ne sont pas là pour « corriger » les traitements. D'autant plus si le patient est soulagé par les vasodilatateurs.

« *le médecin voit d'un mauvais œil les patients se plaignant sur les conseils du pharmacien* » Et pour 30% d'entre eux, c'est un regret puisqu'il ont une réelle capacité d'alerte. Cependant, pour éviter toute friction avec le médecin traitant, ils ne se permettront pas de revenir sur le traitement. La seule chose qu'ils peuvent faire, c'est inciter le patient à dire à son médecin :

« *le traitement ne semble pas avoir d'effet et n'entraîne pas d'amélioration* »

Mais dans le cas où les vasodilatateurs soulagent plus ou moins le patient artériopathe (car c'est avant tout un traitement symptomatique), le pharmacien n'interférera pas avec le médecin.

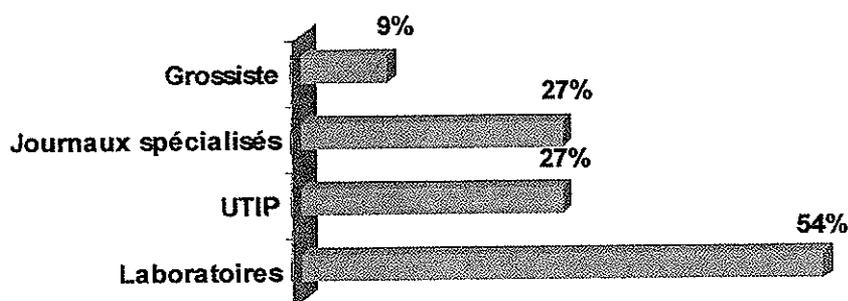
L'industrie pharmaceutique peut remédier à l'une des raisons qui empêcherait le pharmacien de dépister une AOMI : la connaissance de la pathologie.

VI.3.c. Les formations des pharmaciens

VII.3.c.i. Moyens de formations

Près de 80% des pharmaciens interrogés déclarent se former ou être formés régulièrement. Différents moyens sont utilisés pour la formation scientifique de ces acteurs de santé. Dans la mesure du possible, le pharmacien titulaire insiste pour que l'équipe entière soit formée en même temps.

Formation des pharmaciens



Source : Etude rôle du pharmacien dans l'AOMI

Si l'on regroupe les laboratoires, les grossistes et l'UTIP*, près de 90% des pharmaciens qui ont répondu être formés régulièrement, assistent à des formations, en soirée, en moyenne 3 à 4 fois dans l'année. Quand on demande au pharmacien, l'horaire qu'il préférerait dans la journée pour assister à une réunion, 100% répondent unanimement en soirée.

L'UTIP est un organisme qui permet l'organisation de symposiums sur une pathologie précise dont l'intervenant est un médecin choisi par un laboratoire. Les principaux thèmes de formations cités par les pharmaciens, sont l'hypertension, la phlébologie ou la rhumatologie, entre autres. Cependant, la plupart des formations pharmaciens sont consacrées à l'OTC* et la parapharmacie et ceux-ci ont plutôt l'impression que le laboratoire vient pour vendre son produit plutôt qu'informer les pharmaciens.

* Voir lexique

Lorsque l'on parle de médicaments éthiques (délivrés sur prescription), ce sont surtout les délégués médicaux qui, à travers des brochures faites par les laboratoires, formeront le pharmacien sur le médicament.

Près de 30% des pharmaciens s'autoforment à travers des revues scientifiques spécialisées (Actualités Pharmaceutique, Le Moniteur pharmaceutique, Prescrire, ou Le Quotidien du Pharmacien), ou des livres médicaux...Ils reçoivent ces journaux 1 fois par semaine.

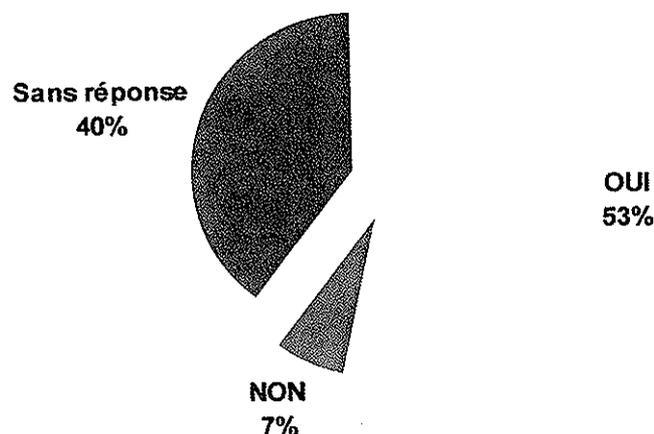
Les grossistes et notamment « Alliance » organisent également des formations sur des pathologie comme par exemple, le diabète.

L'intérêt de ces formations permet une « remise à niveau » et « rafraîchit la mémoire » selon les pharmaciens. Ceux-ci semblent donc très intéressés.

VII.3.c.ii. **Formation AOMI**

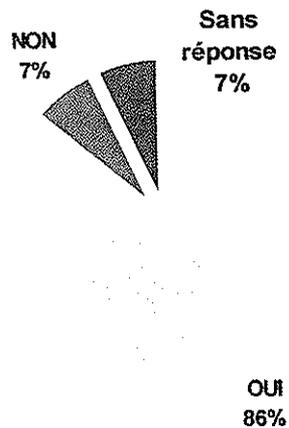
Aucune formation sur l'artériopathie des membres inférieurs n'a encore eu lieu bien que ce sujet semble intéresser.

Seriez-vous intéressé(e) par la visite
d'un délégué pharmaceutique dans votre
officine,
vous informant sur l'AOMI ?



Source : Etude rôle du pharmacien dans l'AOMI

Seriez-vous intéressé(e) par une
présentation par un médecin spécialisé sur
l'AOMI et ses moyens de dépistage ?



Source : Etude rôle du pharmacien dans l'AOMI

86% des pharmaciens semblent très intéressés par une formation par un spécialiste de l'artériopathie et plus de 1 pharmacien sur 2 accepteraient une formation dans la journée à l'officine par un délégué pharmaceutique. Ces schémas montrent la volonté des pharmaciens d'être formés sur cette pathologie plus ou moins inconnue notamment sur les risques cardiovasculaires ou les techniques de chirurgie, entre autres....Les réponses négatives proviennent souvent de pharmaciens qui expliquent ne pas avoir assez de temps ni assez de personnel pour pouvoir accueillir un délégué dans la journée ou pour se rendre à des soirées spécialisées.

Comment augmenter le niveau de connaissance des pharmaciens dans l'AOMI ?

Il est nécessaire que le laboratoire s'associe avec l'UTIP pour pouvoir former les pharmaciens à l'AOMI de la même manière que sont réalisées des FMC pour les médecins généralistes.

Pour tenter d'améliorer le dépistage de l'AOMI, ces formations devraient plus porter sur l'AOMI et ses symptômes, les facteurs de risque et les traitements, plus que le dépistage ou les techniques de chirurgie qui restent du ressort du médecin.

Ainsi les pharmaciens, sans pour autant dépister l'artériopathie, pourraient informer le patient sur sa maladie et notamment les risques cardiovasculaires très importants.

C'est de la sensibilisation patient via le pharmacien.

VII.4. Information du patient artériopathe sur sa maladie d'après le pharmacien

Il a été demandé aux pharmaciens les outils d'informations qu'ils utilisent dans leur pharmacie et ceux qui seraient les mieux adaptés par rapport à la problématique de dépistage de l'AOMI.

VII.4.a. Outils d'informations permettant de sensibiliser le patient

Les outils les mieux adaptés d'après le pharmacien sont les suivants, présentés dans un ordre décroissant d'importance :

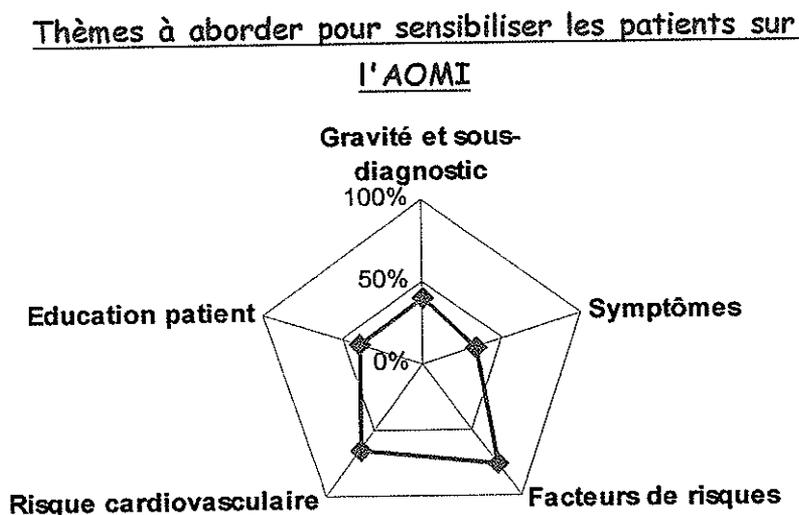
- Les **brochures** telles que « info santé » rédigées par les grossistes ou les revues grand public telles que « Santé Magazine, Elle, » dans lesquelles seraient insérés des articles sur l'artériopathie des membres inférieurs.
- Des **fiches** synthétiques et claires en libre service dans les pharmacies
- Des **films** qui défilent sur un écran pour les officines qui possèdent une télévision.

- Un questionnaire de dépistage
- Des affiches dans les vitrines des pharmacies

VII.4.b. Thèmes à aborder pour informer le patient sur l'AOMI

Il a été demandé aux 28 pharmaciens interrogés, les thèmes qu'ils pensaient les plus importants à mentionner dans ces outils d'information sur 5 items proposés :

- sous-estimation de la gravité de la pathologie et sous-diagnostic
- importance des facteurs de risques cardiovasculaires
- repérage des symptômes évocateurs permettant de poser le diagnostic
- importance du risque cardiovasculaire de l'AOMI
- explications simples et éducation du patient.



Source : Etude rôle du pharmacien dans l'AOMI

Les facteurs de risque de l'AOMI ainsi que les risques cardiovasculaires de cette pathologie semblent les plus importants pour les pharmaciens, bien que pour beaucoup, tous les items semblaient indispensables. En ce qui concerne la gravité de la pathologie et l'éducation patient, une minorité de pharmaciens (13%) considèrent qu'il ne faut pas alerter le patient sur sa maladie puisque celui-ci devient très vite paranoïaque. Le patient désire seulement être soulagé et ne veut pas connaître sa maladie : « ça ne serre à rien de mettre de la pression sur les gens..... »

Or, ce n'est pas toujours le médecin qui prend le temps d'expliquer au patient sa maladie et notamment les risques encourus. Il est donc indispensable que le patient soit au courant de sa pathologie.

C'est par l'information du patient, via le pharmacien, que le dépistage des patients AOMI pourrait augmenter.

Plus que le pharmacien, c'est sûrement par le patient lui-même que le taux de dépistage et de diagnostic de patients artériopathes pourrait augmenter. En effet, le pharmacien ne peut pas dépister puisque comme il le dit lui-même, c'est le rôle du médecin.

L'éducation patient est donc très importante. L'une des idées retenue est ce questionnaire de dépistage qui pourrait être retiré librement en pharmacie.

Facteurs de risque d'une AOMI

Homme

Age > 65ans

fumeur > 1 paquet / jour

Diabétique

Hypertension

Antécédents cardiovasculaires familiaux :

Hypercholesterolemie

Si vous avez coché au moins 3 de ces facteurs de risque, allez consulter votre médecin généraliste.

Nous passons par de l'alerte patient, pourtant non recommandée par plus de 10% des pharmaciens interrogés. C'est un des moyens qui peut être entraîné le patient à aller consulter son médecin et qui permettra de diminuer le sous-diagnostic de l'AOMI.

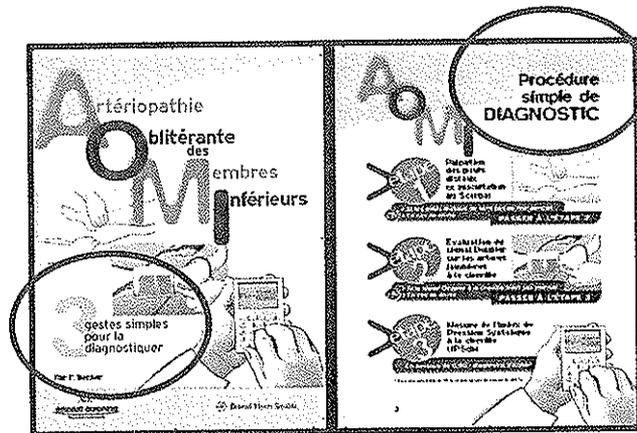
CONCLUSION

Quand un produit est seul sur son marché ou lorsqu'il a une position dominante, son premier objectif est de faire le marché et de le développer parfois même avant de promouvoir le produit lui-même. C'est exactement la situation de Plavix® dans l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs : tenter de sensibiliser les médecins à la gravité de l'AOMI pour ensuite promouvoir Plavix®. Puisque les médecins sont maintenant sensibilisés à la gravité de l'AOMI et les risques cardiovasculaires très forts, il faut que dans les années futures, la communication « AOMI » soit plus orientée vers le dépistage et le diagnostic, l'objectif étant toujours d'améliorer la prise en charge de cette pathologie et de développer le marché de l'artériopathie.

Nous savons maintenant, d'après l'étude menée sur la prise en charge de l'AOMI en France, que l'examen prescrit par un médecin généraliste lors de la suspicion d'une AOMI est en très grande majorité l'Echo-Doppler : le patient est donc envoyé vers un spécialiste tel que le cardiologue ou l'angiologue. Mais l'Index de Pression Systolique est très peu pratiqué par le médecin généraliste parce que jugé trop long, pas assez fiable pour le diagnostic d'une AOMI et certains ne savent pas s'en servir. D'autre part, l'appareil Doppler de poche n'est possédé que par 17,6% des médecins généralistes, et seulement un tiers de ces médecins l'utilisent. Concernant les non détenteurs de ce Doppler, seuls 18% d'entre eux souhaiteraient en posséder un.

L'objectif des années futures serait donc de démontrer aux médecins la fiabilité du calcul de l'IPS et l'intérêt d'avoir un Doppler de poche pour pouvoir mesurer l'IPS. Pour que les MG se forment à l'IPS et à la détection des pouls grâce au stylo Doppler, l'enseignement scientifique devra être associé à l'enseignement pratique au cours des Relations Publiques futures ou grâce à des remis de visites.

Exemple d'aide au diagnostic de l'AOMI



Quant au pharmacien, il doit être considéré comme un acteur essentiel dans la prise en charge de l'AOMI. Ce n'est pas une cible prioritaire puisqu'il ne dispose pas des moyens de suspecter et de dépister une artériopathie qui nécessite un examen clinique approfondi. Par contre, l'information du patient via le pharmacien est un des leviers qui semble très intéressant pour permettre une amélioration de la prise en charge de l'AOMI.

Le dépistage de patients atteints d'artériopathie, bien qu'encore trop faible, est sur le point de changer de par l'action des laboratoires Bristol-Myers Squibb et Sanofi-Aventis.

ANNEXES

- (1) Questionnaire de satisfaction des Médecins Généralistes ayant assisté à une RP nationale AOMI
- (2) Questionnaire de satisfaction des Médecins Généralistes ayant assisté à une RP/FMC AOMI
- (3) Questionnaire de satisfaction des délégués ayant organisés une RP/FMC AOMI
- (4) Questionnaire sur le rôle du pharmacien dans l'AOMI

Régionales d'athérombose L'AOMI en pratique Lieu-Date
--

**MERCI DE RENVOYER CE QUESTIONNAIRE
PAR FAX DES RECEPTION AU
OU PAR COURRIER DANS L'ENVELOPPE T CI-JOINTE**

*Vos commentaires nous sont utiles pour améliorer notre qualité de service.
Nous vous remercions très sincèrement par avance.*

Programme scientifique*Intérêt du symposium (samedi après-midi)***Intervenant 1****Intervenant 2***Intervenant 3**Intérêt des ateliers pratiques (dimanche matin)***Organisation logistique***Organisation générale**Choix et qualité de l'hôtel**Choix et qualité du dîner et soirée**Choix et qualité du déjeuner**Accueil et disponibilité de l'agence X en charge
de l'organisation logistique (en amont et sur place)***Appréciation Générale de votre séjour**

	très satisfait	satisfait	peu satisfait	pas du tout satisfait
<i>Intérêt du symposium (samedi après-midi)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenant 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Intervenant 2	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Intervenant 3</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Intérêt des ateliers pratiques (dimanche matin)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	très satisfait	satisfait	peu satisfait	pas du tout satisfait
<i>Organisation générale</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Choix et qualité de l'hôtel</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Choix et qualité du dîner et soirée</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Choix et qualité du déjeuner</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
<i>Accueil et disponibilité de l'agence X en charge de l'organisation logistique (en amont et sur place)</i>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Appréciation Générale de votre séjour	très satisfait	satisfait	peu satisfait	pas du tout satisfait

Remarques et suggestions

Merci de votre contribution à l'évaluation de nos prestations



RP TEST AOMI

QUESTIONNAIRE D'EVALUATION / SATISFACTION

Programme FMC Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

Par rapport aux questions posées, nous vous demandons d'attribuer une note allant de 1 à 4 :

- 1 correspond à un niveau d'intérêt ou de satisfaction **très faible**
- 2 correspond à un niveau d'intérêt ou de satisfaction **moyen**
- 3 correspond à un niveau d'intérêt ou de satisfaction **globalement positif**
- 4 correspond à un niveau d'intérêt ou de satisfaction **très positif**

I. "Athéromatose périphérique : une maladie à haut risque cardiovasculaire"

➤ **Introduction AOMI :**

- Intérêt et qualité générale 0
- Clarté 0

Les données présentées modifient-elles votre perception de la maladie et de ses risques?
OUI 0 NON 0

➤ **Cas clinique:**

- Intérêt et qualité générale 0
- Clarté du cas 0
- Adapté à la pratique 0

Cela changera-t-il votre pratique? OUI 0 NON 0

➤ **Film IPS :**

- Intérêt et qualité générale 0
- Clarté 0

Cela changera-t-il votre pratique? OUI 0 NON 0

Appréciation globale sur la partie I

0

Les données présentées vont-elles faire évoluer votre pratique?
OUI 0 NON 0

II. Illustration Pratique des Bienfaits de l'Exercice Physique dans la Prise en Charge de l'AOMI :

- Originalité de l'animation 0
- Qualité des intervenants non scientifiques 0

Appréciation globale sur la partie II

0

III. Au final...

- **Appréciation globale sur ce programme** 0
- **Conseilleriez-vous ce programme à un de vos collègues?**

OUI 0 NON 0

- Avez-vous des remarques ?

220415-03/2004

Nous vous remercions d'avoir pris le temps de remplir ce questionnaire!



(Annexe 3)

RETOUR RP AOMI Délégué Médical

Nom du délégué :

Région :

Date et lieu de la RP AOMI :

Nom de l'orateur :

Nombre de MG présents :

	Pas du tout satisfait	Peu satisfait	Satisfait	Très satisfait
Appréciation du topo scientifique				
Appréciation de l'orateur				
Appréciation de la partie conviviale (si danse)				
Feed-back MG				
<u>Remarques</u>				

(Annexe 4)

Rôle du pharmacien dans la prise en charge de l'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI)

Nom de la pharmacie :

Ville :

Pharmacien Préparateur

L'Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs (AOMI) est un réel problème de santé publique car elle est très peu diagnostiquée et pourtant, les risques cardiovasculaires sont très importants.



L'AOMI

- Avez-vous déjà entendu parler d'AOMI ? oui non

Si non, définition de l'AOMI :

AOMI= Artériopathie Oblitérante des Membres inférieurs.

C'est une manifestation de l'athéromatose. Il y a formation de plaques d'athéromes au niveau des artères des membres inférieurs. Après rupture de cette plaque, se forme un thrombus (blanc puis rouge) responsable d'une ischémie par obturation de la lumière de artères à différentes localisations :

- au niveau central : AVC
- au niveau coronaire : SCA
- au niveau local : ischémie des membres inférieurs pouvant être asymptomatique ou se traduire cliniquement par une claudication intermittente ou par des stades trophiques locaux plus évolués (gangrène...)

Epidémiologie de l'AOMI

L'AOMI est traitée par des antiagrégants plaquettaires, et/ou des statines et/ou des IEC et/ou des vasodilatateurs.

Les questions suivantes vous seront posées pour essayer de mettre en évidence le nombre de patient artéritiques présents dans votre pharmacie.

- Combien avez-vous vendu de boites de vasodilatateurs le mois dernier?
 - Fonzylane® :
 - Praxilene® :
 - Torental ® :
 - Tanakan ® :

 - Combien avez-vous vendu de boites d'antiagrégants plaquettaires le mois dernier?
 - Kardégic (75 160 300) :
 - Plavix :

 - Pensez-vous que ces patients artéritiques, lorsqu'ils sont uniquement traités par vasodilatateurs :
 - sont soulagés ? oui non
 - sont protégés ? oui non

 - Saviez-vous que 4 fois plus d'anti-agrégants plaquettaires (ex Plavix) pourraient être prescrits si tous les patients artéritiques étaient diagnostiqués ?
-
-

*(rappel : en France, actuellement : 730 000 patients diagnostiqués
→ population totale estimée : 2 400 000 patients artériopathes)*



Le pharmacien

Rôle du pharmacien

- Vous considérez-vous comme un « relais » entre le médecin et le patient ?
 - oui non

 - Quel est votre rôle ?
-
-
-

- vous arrive-t-il de repérer certaines pathologies chez vos clients qui vous seront confirmées par un diagnostic médical ?

oui non

- o Si oui, pour quelles pathologies et dans quelles conditions ?

Aujourd'hui, l'artériopathie concernerait 2 millions de patients en France, alors qu'à l'heure actuelle, seulement 700000 patients sont diagnostiqués pour cette pathologie

- Pensez-vous que le pharmacien doit intervenir en tant qu'acteur de santé pour améliorer la prise en charge de ces patients ?

- Pensez-vous que vous pourriez aider à augmenter le dépistage de patients atteints d'AOMI suivants ?

- patient type n°1 : patient claudicant, se plaignant d'une crampe douloureuse à la jambe et cessant à l'effort, ayant 1 ou plusieurs facteurs de risque cardiovasculaires.

oui non

- Quelles sont les informations et le matériel dont vous auriez besoin ?

- Patients type n°2 : patient n°1 diagnostiqué artériopathe et soulagé par des vasodilatateurs. L'informer de l'évolution des traitements et l'inciter à reconsulter son médecin pour réévaluer son traitement.

oui non

- Quelles sont les informations et le matériel dont vous auriez besoin ?

Autres propositions pour améliorer le dépistage :

Si oui, donner quelques exemples :

-
-
- Seriez-vous intéressé(e) par la visite d'un délégué pharmaceutique dans votre officine, vous informant sur l'AOMI ?

oui non

si _____ non, _____ pourquoi ?

- Seriez-vous intéressé(e) par une présentation par un médecin spécialisé sur l'AOMI et ses moyens de dépistage ?

oui non

- Préférez-vous que cette formation ait lieu :

- Le midi oui non
 Le soir oui non
 Autres, _____

préciser :



Le patient

Information du patient

- Quels sont les différents outils d'informations que vous utilisez dans votre pharmacie ?

- Quels seraient, selon vous, les outils les mieux adaptés pour sensibiliser les patients à l'AOMI ?

- Selon vous, quels sont les messages à passer dans ces outils par rapport à la problématique de dépistage de l'AOMI ?

Sous-estimation de la gravité de la pathologie et sous diagnostic : oui non

Importance des facteurs de risque cardiovasculaires : oui non

Repérage des symptômes évocateurs permettant de poser le diagnostic clinique : oui non

Importance des risques cardiovasculaires de l'AOMI : oui non

Explications simples et éducation du patient : oui non

Autres propositions :

Seriez-vous intéressé(e) par une journée nationale de détection de l'artérite (en partenariat avec les MG, les cardio, les société savantes.....)

Ex : Faire remplir aux clients de la pharmacie des petites fiches sur l'artérite.....les facteurs de risque, les symptômes.....l'incidence, la prévalence, le faible taux de dépistage....., les risques,.... les traitements.....)

oui non

Autres idées :

Je vous remercie pour les quelques instants passés à remplir ce questionnaire

ETUDES PREALABLES

ETUDE CAPRIE

CAPRIE (Clopidogrel versus Aspirine in Patient at Risk of Ischaemic Events), publiée dans le LANCET en 1996, étudie PLAVIX® versus l'aspirine chez des patients à risque élevé de récurrence après un accident ischémique. Il s'agit d'une étude internationale multicentrique pilotée par un comité d'organisation (*Steering Committee*) sous la présidence du Pr GENT (Canada).

Rationnel : De nombreux travaux cliniques ont évalué l'intérêt des antiagrégants plaquettaires au long cours pour diminuer le risque athérombotique. L'aspirine et la ticlopidine ont fait la preuve de leur efficacité, mais l'une et l'autre présentent des effets secondaires potentiels majeurs. Le clopidogrel, nouvelle thiényridine apparentée à la ticlopidine, est un inhibiteur de l'agrégation plaquettaire induite par l'ADP.

Méthodologie : CAPRIE est une étude internationale randomisée, en double aveugle, destinée à évaluer l'efficacité relative du clopidogrel (75mg/j) et de l'aspirine (325mg/j) sur la diminution du risque de survenue d'un critère combiné associant AVC ischémique, IDM et décès vasculaire. La tolérance relative est également évaluée.

La population à l'étude comprend des sous-groupes de patients présentant des pathologies athérombotiques pouvant être un AVC ischémique récent, un IDM récent ou une artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Le suivi est de 1 à 3 ans.

Résultats : Sur le critère de jugement principal (survenue du premier événement du critère combiné : AVC ischémique, IDM ou décès vasculaire) PLAVIX® a montré une réduction supplémentaire de **8,7%** du risque d'un nouvel événement ischémique par rapport à l'aspirine.

Sachant que l'aspirine avait déjà démontré qu'elle réduisait de **25%** le risque de survenue d'un nouvel événement ischémique par rapport à un contrôle (Méta-analyse de l'ATC), il s'agit bien d'une diminution **supplémentaire** apportée par PLAVIX®.

Conclusions : L'étude CAPRIE a permis de démontrer l'efficacité de PLAVIX® en tant qu'antiagrégant plaquettaire dans la prévention secondaire des événements ischémiques artériels liés à l'athérosclérose (AVC, IDM, décès d'origine vasculaire), quelle que soit la manifestation artérielle initiale et elle a établi la bonne tolérance de PLAVIX® sur plus de 19.000 patients.

ETUDE CURE

Rationnel : Malgré les traitements actuellement disponibles, les patients victimes d'un SCA sans sus-décalage du segment ST ont un risque élevé d'événement vasculaire majeur (EVM). Ont été évaluées l'efficacité et la sécurité d'emploi de l'antiagrégant plaquettaire, clopidogrel, en association à l'aspirine chez ce type de patients.

Méthodologie : 12.562 patients hospitalisés dans les 24h suivant l'apparition des symptômes ont été randomisés pour recevoir clopidogrel (300mg en dose de charge, puis 75mg en une prise quotidienne) (6.259 patients) ou un placebo (6.303 patients) en association à l'aspirine, pendant 3 à 12 mois.

Résultats : 9,3% des patients du groupe clopidogrel et 11,4% du groupe placebo ont atteint le critère principal d'évaluation -critère combiné associant décès d'origine cardiovasculaire, IDM non mortel et AVC (risque relatif du clopidogrel par rapport au placebo = 0,80; IC 0,95, 0,72 à 0,90; $p < 0,001$).

Le critère secondaire d'évaluation -critère principal ou survenue d'une ischémie réfractaire- a été atteint par 16,5% des patients du groupe clopidogrel et 18,8% des patients du groupe placebo (risque relatif 0,86; $p < 0,001$).

Le pourcentage de patients avec ischémie réfractaire hospitalière, ischémie sévère, insuffisance cardiaque ou procédure de revascularisation était également plus bas avec le clopidogrel. On a observé significativement plus de patients avec saignements majeurs dans le groupe clopidogrel que dans le groupe placebo (3,7 % vs 2,7%; RR 1,38; p = 0,001), mais sans augmentation des épisodes hémorragiques mettant en jeu le pronostic vital (2,1% vs 1,8%, p = 0,13) ni des AVC hémorragiques.

Conclusions : le clopidogrel, agent antiagrégant plaquettaire, a des effets bénéfiques chez les patients avec SCA sans sus-décalage du segment ST. Cependant le risque de saignement majeur est plus élevé dans le groupe clopidogrel.

ETUDE PCI-CURE

Objectif : Évaluer si un pré-traitement par PLAVIX®, avant angioplastie coronaire, en plus d'un traitement conventionnel incluant l'aspirine, est supérieur au traitement conventionnel seul incluant l'aspirine dans la prévention des événements ischémiques cardiaques majeurs survenant dans les 30 jours suivant une angioplastie coronaire percutanée.

Évaluer si un traitement à long terme par PLAVIX® jusqu'à 12 mois après l'angioplastie apporte un bénéfice supplémentaire

Methodologie : Les patients éligibles pour l'étude PCI-CURE étaient les patients inclus dans CURE qui bénéficiaient d'une angioplastie. Au moment de l'angioplastie, le médicament de l'étude était arrêté sans levée d'aveugle et un traitement, laissé à l'initiative des investigateurs, était instauré pour une durée de 2 à 4 semaines. Après quoi, les patients reprenaient en aveugle le traitement de l'étude arrêté lors de l'angioplastie.

Pendant la période en ouvert, un antagoniste des récepteurs à l'ADP (clopidogrel ou ticlopidine) associé à l'aspirine pouvait être prescrit. Plus de 80% des patients dans chaque bras ont reçu cette association. La raison la plus fréquente était l'implantation d'un stent.

Le suivi des patients a été effectué sur une période de 3 à 12 mois.

Résultats : Le traitement par PLAVIX[®], débuté de façon précoce avant l'angioplastie et poursuivi à long terme a permis une diminution de 30 % du risque de survenue d'événements cardiovasculaires majeurs (décès, IDM ou revascularisation) de l'angioplastie à 30 jours et une diminution de 31 % du risque de survenue d'un décès CV ou d'un IDM de la randomisation à la fin du suivi, ainsi qu'une diminution de 25% du risque de survenue d'un décès CV ou d'un IDM de l'angioplastie à la fin du suivi.

ETUDE HPS

Heart Protection Study publiée dans le Lancet de juillet 2002. Cette étude avait pour but d'évaluer l'efficacité de la simvastatine (Lodales[®], Zocor[®]) à la dose de 40 mg/j pour diminuer le risque d'évènement cardiovasculaire chez des patients ayant un risque cardiovasculaire global élevé.

LEXIQUE

AAP : Antiagrégant Plaquettaire.

ADV : Aide De Visite.

Adventice : tunique la plus externe de la paroi artérielle, c' est une membrane conjonctive, dans laquelle se trouvent les capillaires qui irriguent l'artère.

AEG : Altération de l'Etat Général.

AMM : Autorisation de Mise sur le marché

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs.

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

Board AOMI : Regroupement d'experts, de spécialistes qui communiquent sur l'AOMI et ses conséquences cardiovasculaires et qui sont pro-Plavix®.

CA : Chiffre d'affaire

CNO : Conseil National de l'Ordre.

Facteur de risque : Etat physiologique, état pathologique ou habitude de vie qui s'associe à l'augmentation de l'incidence d'une maladie. Les facteurs de risque cardiovasculaires sont définis notamment par l'Agence Nationale d'Accréditation et d'Evaluation en Santé (ANAES).

FMC : Formation Médicale Continue

Framingham : Etude prospective fournissant des données sur l'incidence de la claudication en population générale.

HTA : Hypertension artérielle

IDM : Infarctus Du Myocarde

Intima : Tunique la plus interne de la paroi artérielle comprenant un endothélium, au contact du flux sanguin, sur une membrane basale. C'est dans cette tunique que se développe l'athérosclérose.

IPS : Index de Pression Systolique.

ISCS : International Society of Cardiovascular Surgery

KOL : Key Opinion Leader

Les leader d'opinion sont des médecins à l'hôpital ou en clinique qui jouent un rôle stratégique comme initiateurs de la prescription. Ce sont les premiers à prescrire une nouvelle thérapeutique ; ils communiquent de façon scientifique sur les bienfaits de ce nouveau traitement auprès de leurs confrères qui, s'appuyant sur l'expertise de ces médecins « pionniers », n'hésitent plus à prescrire ces molécules : c'est la pyramide d'influence.

LDL : Low Density Lipoprotein, petites lipoprotéines (15-25 nm)

Media : Tunique intermédiaire de la paroi artérielle, elle est composée de deux types d'éléments : des fibres élastiques, qui confèrent aux artères élasticité et souplesse, et des cellules musculaires lisses (CML) ayant le pouvoir de se contracter.

MG : Médecin Généraliste

OTC : Over The Counter. Produits pouvant être délivrés sans ordonnance

PAS : Pression Artérielle Systolique

PDM : Part De Marché

Potentiel TVF : potentiel de prescription d'un médecin.

RMO : Références Médicales Opposables

RP : Relations Publiques.

SVS : Society for Vascular Surgery.

SWOT : Strengths Weaknesses Opportunities Threats

C'est l'analyse de l'environnement externe et interne de l'entreprise.

Transferts positifs : Changement de prescription au profit de Plavix®.

UTIP : Union Technique Interprofessionnelle Pharmaceutique.

Formation pharmaceutique continue

BIBLIOGRAPHIE

- (1) **BMS** : documents internes
- (2) **Expertise collective INSERM**. Artériopathie des membres inférieurs : dépistage et risque cardiovasculaire. Éditions INSERM 1994.
- (3) **Boccalon H. et al.** Appréciation de la prévalence de l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs en France à l'aide de l'index systolique dans une population à risque vasculaire *Journal des Maladies vasculaires*. 2000 ; 25 (1): 38-46.
- (4) **Scholl M. Munck O.** Estimation of peripheral arteriosclerotic disease by ankle blood pressure measurements in a population study of 60 year-old men and women. *J Chron Dis* 1981. 34 : 261-269
- (5) **Criqui MH. et al.** The prevalence of peripheral arterial disease in a defined population. *Circulation* 1985, 71 : 510-515
- (6) **Letouzey JP. et al.** Livre blanc sur la prise en charge des maladies cardio-vasculaires en France. *Cardiologie* 2000. 1996 ; 1 : 13-31.
- (7) **Cacoub P. et al.** Localisation de l'athéromatose aux membres inférieurs. *Athéromatose*. Ed. John Libbey. Eurotext. 2001 ; Tome II : 79-104.
- (8) **Amouyel P.** Facteurs de risque de l'athéromatose. *Athéromatose*. Ed. John Libbey. Eurotext. 2001; Tome I : 29-53.
- (9) **ANAES**. Echographie-doppler dans l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs. 2002.
- (10) **Losy F.** Item 131 – Artériopathie oblitérante de l'aorte et des membres inférieurs. Anévrismes. *Athérosclérose Hypertension Thrombose*. Ed. Masson. 2002 : 63-91.
- (11) **Collet C. et al.** Particularités de l'athéromatose chez le diabétique. *Athéromatose*. Ed. John Libbey. Eurotext. 2001 ; Tome II : 125-46.
- (12) **Strandness DE.** Duplex scanning for diagnosis of peripheral arterial disease. *Herz* 1988, 13 : 372-377
- (13) **Allard L. et al.** Computer Analysis and Patterns Recognition of Doppler Blood Flow Spectra for Disease Classification in the Lower Limb Arteries. *Ultrasound in Med and Biol* 1001, 17 : 311-223
- (14) **Larifla L.** Items 128-129 - Athérome : épidémiologie et physiopathologie. Le malade poly-athéromateux. *Athérosclérose Hypertension Thrombose*. Ed. Masson. 2002 : 3-35.
- (15) **Criqui MH. et al.** Mortality over a period of 10 years in patients with peripheral arterial disease. *N. Engl. J. Med.* 1992 ; 326 : 381-86.
- (16) **La Revue du Praticien** 2003 ; N°610 : 547-50
- (17) **Weitz JI. et al.** Diagnosis and Treatment of Chronic Arterial Insufficiency of the Lower Extremities : A Critical Review. *Circulation*. 1996 ; 94 : 3026-49.
- (18) **Vidal** 2003
- (19) **Poldermans D.** Bisoprolol reduces cardiac death and myocardial infarction in high risk patients as long as 2 years after successful major vascular surgery. *Eur Heart J* 2001; 22 : 1353-8
- (20) **CAPRIE Steering Committee.** A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events. *Lancet* 1996; 348: 1329-39
- (21) **Thalès T2-2004**
- (22) **Gers** Juin 2004
- (23) **Etude** : Attitude et comportement des cardiologues et des médecins généralistes face à l'artériopathie des membres inférieurs, Mars 2004
- (24) **Dormandy JA.** Epidemiology and natural history of arterial diseases of the lower limbs. *Rev Prat.* 1995;45:32-6.
- (25) **McDermott MM, Feinglass J, Slavensky R, Pearce WH.** The ankle-brachial index as a predictor of survival in patients with peripheral vascular disease. *J Gen Intern Med.* 1994; 9:445-9.3.
- (26) **European Journal of Cancer** 1998 :
 - Lung Cancer : Janssen-Heijnen MLG et al. *Eur J Cancer* 1998;34: 2191-96
 - Colorectal : Gatta G et al. *Eur J Cancer* 1998;34: 2176-2183
 - Breast Cancer : Quinn MJ et al. *Eur J Cancer* 1998;34:2204-2211
- (27) Logiciel **TEAMS** de BMS
- (28) **Thalès 09/04**

SERMENT DE GALIEN

Je jure en présence de mes maîtres de la Faculté et de mes condisciples :

- d'honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement ;
- d'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;
- de ne jamais oublier ma responsabilité, mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine, de respecter le secret professionnel.

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser les actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères, si j'y manque.

BON A IMPRIMER N° 305

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE

Vu, le Doyen de la Faculté

VU et PERMIS D'IMPRIMER

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ

RESUME en français

L'AOMI est une pathologie très peu diagnostiquée : 2,5 millions de patients seraient atteints et seulement 700 000 sont diagnostiqués. Or, l'AOMI a des conséquences cardiovasculaires gravissimes telles que des Infarctus du Myocarde (IDM) ou des Accidents Vasculaires Cérébraux (AVC). C'est un réel problème de santé publique.

Le seul médicament à avoir une AMM dans l'AOMI est aujourd'hui Plavix® et bien que l'aspirine ne l'ait pas, elle est aussi largement prescrite. L'objectif premier reste d'améliorer le dépistage, le diagnostic et la prise en charge thérapeutique de cette pathologie. Dans le but de faire un constat sur cette pathologie, de nombreuses recherches et études ont donc été effectuées : prise en charge de l'AOMI par le médecin généraliste, mise en évidence du circuit existant entre le médecin généraliste et les spécialistes de l'AOMI, place de Plavix® dans l'AOMI, rôle potentiel du pharmacien dans la prise en charge de cette pathologie... Tout ceci permet de conclure qu'il est indispensable de sensibiliser le MG sur l'AOMI et ses risques cardiovasculaires en augmentant son niveau d'intérêt et d'implication dans l'AOMI, et ceci à travers des opérations marketing telles que des relations publiques ou des outils promotionnels. Quant au pharmacien, sa capacité d'informer le patient semble indiscutable ce qui en fait un acteur essentiel dans l'AOMI.

TITRE en anglais

Development strategy of a market: Plavix® example in peripheral arterial disease (PAD) or How to improve the PAD management of responsibility

RESUME en anglais

Peripheral Arterial Disease (PAD) is a scarcely diagnosed pathology : 2,5 million people would be affected and only 700, 000 are diagnosed. However, PAD presents extremely serious cardiovascular consequences such as Myocardial infarction and Cerebral Vascular Accident. It is a real public health issue. The only drug approved in PAD is Plavix® and although aspirin is not licensed in this indication, it is nevertheless widely prescribed. The first goal is to improve tracking, diagnosis and therapeutic management of responsibility of this pathology. With an aim of reporting on this pathology, many research and studies have been carried out : PAD management of responsibility by GPs, highlighting the existing circuit between GPs and PAD specialists, the place of Plavix® in PAD, the pharmacists potential role in the PAD management of responsibility ... This makes it possible to conclude that it is essential to sensitize GPs on PAD and its cardiovascular risks by increasing their interest and implication levels in PAD, through marketing operations such as public relations or promotional tools. As for pharmacists, their capacity to inform patients seems indisputable what makes them essential actors in PAD management.

DISCIPLINE-SPECIALITE DOCTORALE THERAPEUTIQUE

MOTS CLES

AOMI, IDM, AVC, IPS, dépistage, sous-diagnostic, outils promotionnels, Relations Publiques, Plavix®, aspirine, vasodilatateurs, Aide de visite (ADV), fiche posologique, part de marché, marketing

INTITULE ET ADRESSE DE L'U.F.R OU DU LABORATOIRE

Faculté de pharmacie
2 rue du Dr Raymond MARCLAND, 87000 LIMOGES