



HAL
open science

L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger la galénique

Marie Bordagaray

► To cite this version:

Marie Bordagaray. L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger la galénique. Sciences pharmaceutiques. 2018. dumas-01811357

HAL Id: dumas-01811357

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01811357>

Submitted on 8 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

Université de Bordeaux
U.F.R. DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

Année 2018

Thèse n°38

Thèse pour l'obtention du
DIPLÔME D'ÉTAT de DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement

le 24 avril 2018

par **Marie Bordagaray**

née le 04/03/1991, à Bordeaux

**L'aspirine indiquée dans les maladies chroniques
cardiovasculaires : l'importance de ne pas en négliger
la galénique**

Directeur de thèse

Madame le Professeur Karin Martin-Latry

Jury

Karin Martin-Latry, Docteur en pharmacie, MC-PH

Présidente

Sylvie Lagarde, Docteur en pharmacie

Juge

Anne Renaud, Docteur en pharmacie

Juge

Remerciements

Aux membres de mon jury,

Karin Martin-Latry,

Pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez transmises durant ces années d'études et qui m'ont apportées une autre vision du métier de pharmacien,

Pour m'avoir proposé de réaliser ce travail,

Pour m'avoir accueilli et guidé durant mon stage au CEPTA de Haut-Lévêque (le plus enrichissant de ma 5^{ème} année hospitalo-universitaire).

Sylvie Lagarde,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,

Pour m'avoir fait confiance pour mon stage de 6^{ème} année,

Pour toutes les connaissances et compétences que j'ai acquises à vos côtés.

Je garde un très bon souvenir de ce stage et de la patientèle de la Glacière.

Anne Renaud,

Pour avoir accepté de faire partie de ce jury,

Pour m'avoir accueilli très chaleureusement au sein de votre équipe et fait découvrir le monde de la pharmacie durant mes premiers stages,

Pour tout ce que j'ai appris à vos côtés et pour m'avoir fait confiance à la fin de mes études.

A mon entourage,

Mes parents et mon frère pour leur amour et leur soutien.

Mon oncle pour ses encouragements perpétuels.

Michel, cardiologue et partenaire de salsa, pour m'avoir encouragé, fait partager son expérience et donner des tuyaux pour élaborer ce travail.

Aux amies de lycée Sophie, Jennifer et Lara qui me soutiennent et sont toujours présentes malgré la distance.

Anne-Sophie, ma binôme, avec qui j'ai traversé tout mon cursus pharmacie.

Cyrille, à mes côtés, à tout moment.

Liste des abréviations

AINS : Anti-Inflammatoire non stéroïdien

AIT : Accident ischémique transitoire

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

AOMI : Artériopathie des membres inférieurs

AVC : Accident vasculaire cérébral

CEPTA : Centre d'exploration, de prévention et de traitement de l'athérosclérose

COX : Cyclo-oxygénase

EGF : Epithelium growth factor

EMA : Agence européenne du médicament (European Medicines Agency)

GLP-1 : Glucagon-like peptide 1

GR : Gastro-résistant

HAS : Haute autorité de santé

IDM : Infarctus du myocarde

IPP : Inhibiteur de la pompe à protons

ISRS : Inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine

OMS : Organisation mondiale de la santé

PDA : Préparation des doses à administrer

PGHS : Prostaglandin G/H synthase

PPHT : Prix pharmacien hors taxe

PRAC : Comité pour l'évaluation des risques en matière de pharmacovigilance

RCP : Résumé des caractéristiques du produit

SCA : Syndrome coronarien aigu

SCUR : Société chimique Usine du Rhône

TXA : Thromboxane A

Liste des figures et tableaux

Figure 1 : Planches représentant les éléments botaniques du saule (*Salix alba*)

Figure 2 : Synthèse de Kolbe

Figure 3 : Réaction du chlorure d'acétyle avec le salicylate de sodium (C.-F. Gerhardt)

Figure 4 : Première présentation de l'aspirine en 1899 (en flacon de verre)

Figure 5 : Exemples de publicités d'aspirine diffusées pendant la Première Guerre Mondiale

Figure 6 : Ancienne publicité pour Aspirine Usines du Rhône

Figure 7 : Représentation de la molécule d'aspirine (formule topologique)

Figure 8 : Réaction de l'aspirine avec l'eau

Figure 9 : Synthèse des prostaglandines et mécanisme d'action de l'aspirine

Figure 10 : Réaction de trans-estérification entre l'aspirine et l'enzyme COX

Figure 11 : Représentation du mécanisme d'inhibition irréversible de l'aspirine sur l'enzyme COX

Figure 12 : Schéma représentant la formation d'une plaque d'athérosclérose

Figure 13 : Graphe représentant l'évolution du nombre de boîtes remboursées entre 2001 et 2011 pour les dosages de Kardégic[®]

Figure 14 : Graphe représentant le montant remboursé entre 2012 et 2016 pour Kardégic[®] et Aspirine protect[®]

Figure 15 : Graphe représentant le nombre de boîtes remboursées entre 2012 et 2016 pour Kardégic[®] et Aspirine protect[®]

Figure 16 : Classes d'âges en pourcentage (%)

Tableau 1 : Récapitulatif des différentes spécialités d'aspirine petit dosage en fonction de leur forme galénique

Tableau 2 : Posologies usuelles et maximales de l'aspirine chez l'adulte

Tableau 3 : Raisons d'acceptation et de refus du *switch* par Aspirine protect[®]

Tableau 4 : Caractéristiques de la population souhaitant switcher

Sommaire

| | |
|---|----|
| Introduction..... | 7 |
| I. Histoire de l'Aspirine : de sa découverte à son utilisation actuelle | 8 |
| A. De l'Antiquité à aujourd'hui | 8 |
| 1. Antiquité..... | 8 |
| 2. Époque moderne..... | 9 |
| 3. Époque contemporaine..... | 10 |
| 4. Fin XX ^{ème} siècle – début XXI ^{ème} siècle..... | 15 |
| B. Pharmacologie de l'aspirine | 29 |
| 1. Caractéristiques physico-chimiques..... | 29 |
| 2. Pharmacocinétique de l'aspirine par voie orale..... | 30 |
| 3. Pharmacodynamie : Mécanisme d'action de l'aspirine | 31 |
| 4. Place de l'aspirine dans la stratégie thérapeutique | 35 |
| 5. Influence de la forme galénique : conséquences de l'aspirine gastro-résistante..... | 39 |
| C. Effet indésirable de l'aspirine : toxicité gastro-intestinale..... | 39 |
| 1. Mécanisme de la toxicité..... | 40 |
| 2. Intérêt de la forme gastro-résistante | 42 |
| 3. Palier aux effets indésirables digestifs | 44 |
| II. Étude Medic'Am et étude CEPTA | 47 |
| A. Étude Medic'Am : Analyse des données de remboursement et du nombre de boîtes remboursées pour les spécialités Kardégic [®] et Aspirine protect [®] entre 2001 et 2016 | 47 |
| 1. Contexte et objectifs de l'étude | 47 |
| 2. Méthodes | 47 |
| 3. Résultats | 48 |
| 4. Discussion | 51 |
| 5. Conclusion | 52 |
| B. Étude CEPTA : Switch Kardégic [®] vers Aspirine protect [®] , acceptabilité de la galénique et ses raisons | 52 |
| 1. Contexte et objectifs de l'étude | 52 |
| 2. Méthodes | 53 |
| 3. Résultats | 54 |
| 4. Discussion | 56 |
| 5. Conclusion | 57 |
| III. Leçons à retenir pour le pharmacien d'officine et les actions à mener au comptoir | 58 |
| A. Évolution des médicaments : informations aux pharmaciens d'officine | 59 |

| | |
|---|----|
| B. Aborder la question de la galénique avec les patients..... | 60 |
| 1. Entretien avec le patient et informations à délivrer | 60 |
| 2. Faisabilité en pratique | 61 |
| Conclusion | 65 |
| Annexes | 66 |
| Bibliographie..... | 69 |

Introduction

L'aspirine est un des médicaments les plus utilisés au monde avec une consommation annuelle de 40 000 tonnes (1). Elle est utilisée sous plusieurs formes galéniques et plusieurs dosages correspondant à des indications thérapeutiques diverses.

L'aspirine est une molécule ancienne, utilisée depuis l'Antiquité, avec une histoire à rebondissements quant à sa formulation sous différents sels et formes galéniques.

Au départ utilisée pour soigner les fièvres, on lui découvrit au fil des siècles de nouvelles propriétés comme antalgique et anti-inflammatoire. Ce n'est qu'à la fin du XX^{ème} siècle que ses propriétés antiagrégantes plaquettaires furent mises en évidence. L'aspirine devient alors une molécule essentielle dans la prévention d'évènements thrombotiques tels que l'infarctus du myocarde et l'accident vasculaire cérébral ischémique et utilisée à des doses journalières comprises, en général, entre 75 et 160 mg.

La prévention des maladies cardiovasculaires est un enjeu majeur de santé publique. Selon l'OMS, ces maladies sont la première cause de mortalité dans le monde avec 17,5 millions de décès en 2012 (2). En France, l'INSERM recense chaque année plus de 130 000 accidents vasculaires cérébraux et 120 000 infarctus du myocarde (3).

En France, plus de 17 millions de boîtes de Kardégic[®] 75 mg (Acétysalicylate de DL-lysine) ont été remboursées en 2013 par l'Assurance Maladie pour un coût de 45 millions d'euros (4).

Suite à des remarques de patients traités par aspirine faible dosage en poudre, concernant le caractère peu pratique de la forme galénique, nous avons cherché à effectuer un état des lieux de son utilisation. L'objectif de ce travail est d'analyser l'utilisation actuelle de l'aspirine indiquée dans des pathologies cardiovasculaires.

Dans un premier temps, nous ferons un rappel sur l'aspirine en termes de découverte, efficacité et toxicité.

Puis, dans un second temps, nous analyserons par le biais de deux études, d'une part l'évolution des ventes d'aspirine faible dosage (entre 75 et 300 mg) de 2001 à aujourd'hui (étude Medic'Am) et d'autre part, l'acceptabilité de la forme sachet par les patients et les raisons qui en découlent (étude réalisée au CEPTA, hôpital Haut-Lévêque).

Enfin, dans un troisième temps, nous verrons les leçons à retenir de ses études par le pharmacien et les actions à mener auprès de sa patientèle en matière d'adaptation des formes galéniques lors de la dispensation au comptoir.

I. Histoire de l'Aspirine : de sa découverte à son utilisation actuelle

A. De l'Antiquité à aujourd'hui

1. Antiquité

L'utilisation de l'aspirine remonte à l'Antiquité. Les civilisations sumérienne et babylonienne avaient remarqué les effets des feuilles de saule pour traiter la fièvre, les douleurs, les inflammations ou encore les rhumatismes. Les premières traces de son utilisation ont été retrouvées sur des tablettes d'argile en Mésopotamie où il était mentionné des préparations à base de saule pour traiter les maux de tête (5).

La civilisation chinoise préparait des décoctions des jeunes pousses de saule pleureur (*Salix babylonica* L.) pour soigner également les rhumes et les goitres. On les utilisait également pour désinfecter les plaies et les abcès (6).

Au temps des pharaons, les Égyptiens faisaient des décoctions à base de feuilles de saule pour traiter les douleurs et les états inflammatoires (7).

Dans le papyrus d'Ebers, traité médical datant du XIV - XV^{ème} siècle avant J.-C., les Égyptiens y rapportent de nombreuses maladies et une pharmacopée décrivant notamment les propriétés du saule blanc, *Salix alba*.



Figure 1 : Planches représentant les éléments botaniques du saule (*Salix alba*)

L'écorce de saule renferme de nombreux glucosides phénoliques. Son composé principal est le salicoside ou salicine. Il contient également la salicortine, dérivé thermolabile, qui lorsque l'écorce est séchée à haute température, est partiellement transformée en salicoside.

Le salicoside et ses composés apparentés vont être hydrolysés dans l'intestin pour donner de l'alcool salicylique. Suite à une réaction d'oxydation, ce composé va se transformer en acide salicylique à l'origine des propriétés antipyrétique et anti-inflammatoire du saule (8).

Hippocrate, père de la médecine, utilisait des tisanes de feuilles de saule blanc pour traiter la fièvre et les douleurs. Les feuilles pouvaient être aussi mâchées (6). De plus, il prescrivait des fumigations utérines de feuilles de saule pour soulager les douleurs de l'accouchement (5).

Paracelse évoque la théorie des signatures qui dit que « toute plante manifeste extérieurement l'organe auquel elle correspond ». En effet, le saule pousse en milieu chaud et humide, signes retrouvés lors de fièvre.

Cinq cents ans après Hippocrate, Dioscoride, chirurgien grec, administrait des décoctions de feuilles pour soulager la goutte et des maladies cutanées. Il s'en servait aussi pour traiter les cors (6). A l'heure actuelle, les traitements coricides sont à base d'acide salicylique.

A l'instar de Dioscoride, Galien, père de la pharmacie, utilisait les feuilles dans les affections cutanées comme les plaies, les ulcères et l'érysipèle (6).

Au Moyen-âge, l'écorce de saule devient de moins en moins utilisée en thérapeutique au profit exclusif de la vannerie. Le délaissement du saule fait place à l'émergence de la Reine-des-Prés (5).

En effet, l'écorce de saule n'est pas la seule plante contenant des dérivés salicylés. On peut retrouver des salicylates dans la Spirée ou Reine-des-prés (*Spiraea ulmaria*) et la Gaulthérie (*Gaultheia*).

On pouvait retrouver selon les campagnes, des remèdes à partir de ces plantes. L'utilisation de tisane à base de feuilles de Reine-des-prés est évoquée dans certains livres notamment dans le Dictionnaire universel des drogues simples de Nicolas LEMERY (7).

En 1853, Karl Jakob Lowig, chimiste allemand réussira à isoler à partir de cette plante, de l'acide salicylique (9).

Toutefois, l'histoire de l'aspirine retiendra son origine avec le saule.

2. Époque moderne

Au XVII^{ème} siècle, une autre plante à la propriété antipyrétique est découverte, le quinquina. Cet arbre, appelé arbre à fièvres, pousse en Amérique latine. Son écorce, réduite en poudre,

permettait de guérir les fièvres. Cette poudre avait un goût amer caractéristique donné par le principe actif, la quinine. Elle fut ramenée en Europe par les Jésuites et fut alors nommée, écorce des Jésuites ou écorce du Pérou.

Une confusion pouvait se faire avec l'écorce de saule et celle de quinquina car elles avaient toutes deux, les mêmes propriétés thérapeutiques mais également le même goût amer. Cependant, la poudre de quinquina était considérée comme « le fébrifuge de l'époque » (6). Aujourd'hui, la quinine et ses dérivés sont indiqués en prophylaxie et en traitement du paludisme.

En 1758, Edward Stone, pasteur anglais présente un mémoire (rapport sur le succès de l'écorce de saule dans le traitement des fièvres) à la Royal Medecine Society présentant les propriétés antipyrétiques du saule blanc. Ayant remarqué l'amertume similaire de la poudre des Jésuites et celle de l'écorce de saule, Stone pose l'hypothèse que ces deux substances pourraient avoir les mêmes propriétés thérapeutiques. Ainsi, il administre de la poudre d'écorce de saule blanc à cinquante sujets atteints de fièvre. Il obtient de bons résultats. Cependant, pour les patients souffrant de fièvres quartes, retrouvées dans le paludisme, il dût compléter le traitement avec une petite quantité de poudre de quinquina pour éliminer complètement la fièvre (7).

Cette expérience est reconnue comme le premier essai clinique de l'Histoire.

3. Époque contemporaine

En 1825, Fontana isole à partir d'écorce de saule une faible quantité d'un glycoside qu'il nomme salicine. Buchner réussit à obtenir également en 1828, une petite quantité de salicine impure.

Pierre Joseph Leroux isole en 1829 la salicine à partir d'écorce de saule et arrive à améliorer le procédé d'extraction qui lui permettra d'obtenir 30 g de salicine à partir de 1,5 kg d'écorce. Contrairement à ses deux confrères précédents, il parviendra à obtenir des cristaux purs de salicine (10).

La salicine peine à faire sa place dans la stratégie thérapeutique des fièvres par rapport au sulfate de quinine. En effet, son action fébrifuge et les quantités à administrer sont moins intéressantes que celles de la quinine (6).

En 1838, Piria, chimiste italien, parvient à transformer la salicine en acide salicylique. Cependant cette synthèse est fastidieuse.

De ce fait, d'autres méthodes de synthèse vont être élaborées. Kolbe avait pour ambition de créer un procédé qui permettrait une production industrielle d'acide salicylique. Son idée a été de réaliser l'addition de l'ion phénate sur le dioxyde de carbone en présence de soude à 200°C (6).

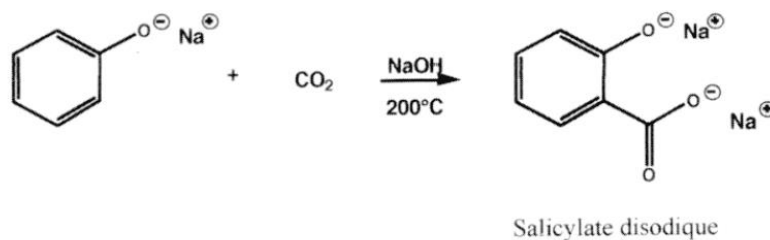


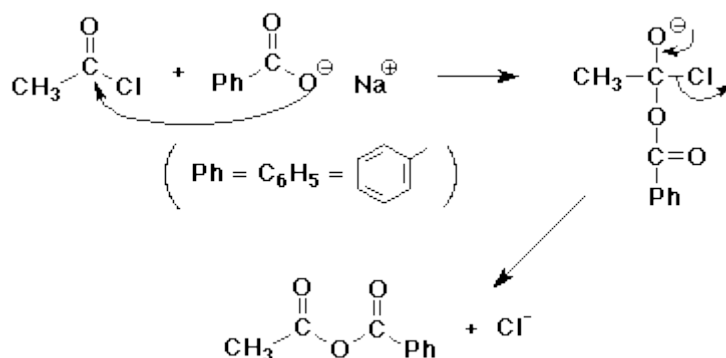
Figure 2 : Synthèse de Kolbe (9)

Cette technique donnant un rendement faible, elle fut ensuite améliorée par Schmitt en 1885, en modifiant la pression. A cette époque, l'acide salicylique n'est pas principalement commercialisé comme antipyrétique mais en tant qu'antiseptique (en pulvérisation sur les plaies). A faible quantité, il était utilisé comme agent de conservation dans le lait et pour la viande.

Il est produit sous forme de salicylate de sodium et est bien moins coûteux que celui extrait du saule (6).

Au fil des années, plusieurs sels de l'acide salicylique vont être commercialisés avec des indications différentes. Le salicylate de sodium, administré à fortes doses, permettait de soulager les rhumatismes articulaires aigus. Il servait aussi d'antiseptique des voies biliaires et de cholagogue. Le salicylate de méthyle était utilisé comme antirhumatismal et anesthésique local et pouvait être administré par badigeonnage. Enfin, le salicylate de phényle (ou salol) était employé en tant qu'analgésique et antiseptique (9).

Cependant l'acide salicylique n'est pas dénué d'effets indésirables. Ce composé entraîne des irritations du tube digestif, se manifestant par des nausées, des vomissements, des saignements voire des ulcères (10). Face aux contraintes sous cette forme en thérapeutique, Charles-Frédéric Gerhardt tente de coupler le salicylate de sodium au chlorure d'acétyle. Il nomme le composé obtenu acide acéto-salicylique. Sans le savoir, Gerhardt avait synthétisé de l'acide acétylsalicylique. Il n'aura pas l'occasion d'étudier les propriétés de sa molécule puisqu'il décède d'une péritonite trois ans après cette découverte (5) (6).



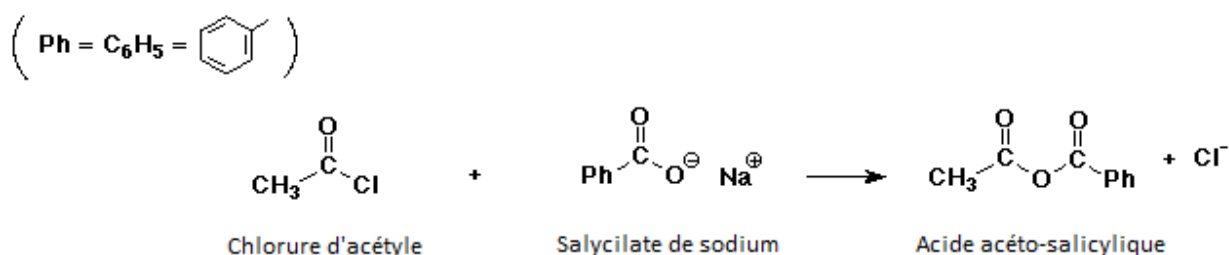


Figure 3 : Réaction du chlorure d'acétyle avec le salicylate de sodium (C.-F. Gerhardt)

Arthur Eichengrün, chef de recherches chimiques pour le laboratoire allemand Bayer, confie à Felix Hoffman la tâche d'obtenir un composé proche aussi efficace voire mieux toléré que l'acide salicylique. Le père d'Hoffman souffrait d'arthrite et prenait de l'acide salicylique mais au bout de plusieurs années de traitement par ce médicament, cela lui provoquait des vomissements, d'où le fait qu'Hoffman avait un intérêt (et en particulier personnel) à trouver un dérivé de l'acide salicylique qui serait plus acceptable sur le plan digestif (7).

C'est ainsi qu'en 1897, Hoffman reprend les travaux de Gerhardt et réussit à synthétiser de l'acide acétylsalicylique en acétylant le groupe hydroxyle du phénol de l'acide salicylique. Hoffman soumet cette molécule à Dreser, chef du département de pharmacologie, qui la refuse du fait d'une possible cardiotoxicité observée chez la grenouille. Eichengrün, convaincu de l'efficacité de cette molécule, décide de continuer les essais en secret (6).

On fait alors distribuer de l'aspirine à des médecins et des dentistes pour tester le produit en pratique. Un des dentistes donne de l'acide acétylsalicylique à son patient souffrant de douleurs dentaires. Celui-ci est rapidement soulagé et l'aspirine devient alors recommandée dans les névralgies (11).

Bayer déposera cette molécule sous le nom d'Aspirin®. Selon certains, ce nom tiendrait son origine de Saint Aspirinus, évêque napolitain qu'on implorait pour apaiser ses maux de tête. Officiellement, Aspirin vient de : « a » pour acétyle, « spir » pour Spirea correspondant au nom latin de la Reine-des-prés, « in » désinence en chimie industrielle (5).

Ainsi, l'aspirine pouvant être ingérée sans irriter le tube digestif, le père d'Hoffman put se soigner sans effets indésirables (10).

Commercialisé sous forme de poudre cristalline en 1899, le produit prendra sa forme comprimé en 1915 (12) et sera indiquée dans les douleurs rhumatismales et les lumbagos (11).



Figure 4 : Première présentation de l'aspirine en 1899 (en flacon de verre)

Par la suite, Freser mènera des études pharmacodynamiques sur l'aspirine tandis que Wohlgemuth et Witthauer travailleront sur son aspect thérapeutique. Ces travaux mettront en évidence les propriétés analgésique, antipyrétique et antinévralgique de l'aspirine (13). Après avoir déposé la marque Aspirin® au bureau international de Berne le 1^{er} février 1899, Bayer devient par la suite un des géants de l'industrie pharmaceutique. Un an plus tard, Aspirin® est commercialisée en France, aux USA et dans la plupart des pays industrialisés (5) (6).

En France, la Société Chimique des Usines du Rhône (SCUR) obtient les droits d'exploitation du procédé de fabrication de l'acide acétylsalicylique de Bayer et commercialise la molécule sous le nom de Rhodine® en 1902. La marque Aspirin® n'était alors distribuée que par Bayer et son représentant Vicario (14).

Pendant la Première Guerre Mondiale, Aspirin Bayer est boycottée. Aspirin® étant un produit allemand, ne pas en utiliser constitue un acte patriotique. Les publicités encouragent à utiliser l'Aspirine Usines du Rhône avec au départ des messages tels que « *Ne prenez que l'Aspirine Usines du Rhône PURE DE TOUT MÉLANGE ALLEMAND !* », puis plus tard, expurgés de toute connotation xénophobe : « *Si vous voulez avoir le PRODUIT PUR, Exigez chez votre Pharmacien l'Aspirine Usines du Rhône* » (5).





Figure 5 : Exemples de publicités d'aspirine diffusées pendant la Première Guerre Mondiale

Cependant, suite à un décret interdisant tout commerce avec l'ennemi, le laboratoire et les biens de Bayer seront mis sous séquestre le 15 mars 1915 (14).

Suite à la décision qu'Aspirin® correspond à l'abréviation du nom scientifique de la molécule et que c'est un nom générique appartenant au domaine public, la SCUR dépose le nom d'Aspirine Usines du Rhône® en janvier 1915 (14).

L'entreprise Usine du Rhône produit en 1918, 600 000 comprimés d'aspirine par jour (15). Ainsi, plus d'une dizaine de spécialités verront le jour sous la marque Aspirine dont Aspirine Lafran, Aspirine Bayard, fabriquées par les laboratoires du même nom et l'Aspirine Désaillé (14).



Figure 6 : Ancienne publicité pour Aspirine Usines du Rhône®

Le Dr Lawrence Craven préconisait à ses patients opérés de mâcher des chewing-gums contenant de l'aspirine, appelés Aspergum, afin de diminuer leurs maux de gorge. Il s'aperçut parmi ces patients-là, que certains présentaient des saignements (11). Il observe que l'aspirine augmente le temps de Quick (test biologique permettant d'évaluer la vitesse de la coagulation). En 1948, il prescrit quotidiennement une faible dose d'aspirine à 400 patients et remarque, qu'au cours des deux années suivantes, qu'aucun patient n'avait fait d'infarctus du myocarde. (16) Il étendra ses études de cohorte jusqu'à 8 000 patients.

Cependant, son travail n'est pas pris au sérieux. En effet, Craven manque de rigueur en ne faisant pas contrôler ses études et en publiant ses travaux dans un obscur journal (7). Toutefois, son travail ouvre la voie à d'autres chercheurs dans l'utilisation de l'aspirine en prévention d'IDM. Ainsi, après sa mort, ses travaux seront poursuivis et ses hypothèses approuvées.

Harvey Weiss examine les effets de l'aspirine sur l'agrégation plaquettaire et conclut que cette molécule inhibe irréversiblement ce phénomène pendant une durée correspondant à la durée de vie des plaquettes. Par l'utilisation de faibles doses d'aspirine, il évoque son intérêt en prévention des thromboses coronaires et cérébrales (16).

Ce n'est qu'en 1971 que sera mis en évidence le mécanisme d'action de l'aspirine par John Vane. Ses travaux révèlent que l'aspirine agit en inhibant la production de prostaglandines par blocage d'une enzyme, la cyclo-oxygénase (COX).

Cette découverte lui valut le prix Nobel de médecine en 1982 (9).

4. Fin XX^{ème} siècle – début XXI^{ème} siècle

Depuis Rhodine® en 1902 et Aspirine Usine du Rhône® en 1915, l'aspirine a subi des évolutions tant sur sa forme que sur son dosage. Chez l'adulte, on distinguera les doses élevées, indiquées dans les états fébriles et les douleurs, et les doses faibles, préférentiellement utilisées pour les pathologies cardiovasculaires.

Plusieurs formes galéniques se sont succédé avec l'apparition de nouveaux sels qui ont permis de modifier la pharmacocinétique de l'aspirine.

Plusieurs spécialités contenant une association avec l'aspirine sont actuellement sur le marché. L'aspirine peut être associée à la vitamine C, à du paracétamol, de la caféine, ou à d'autres antiagrégants plaquettaires comme Dipyridamole (Asasantine®), Clopidogrel (DuoPlavin®). Ces spécialités ne seront pas traitées ici.

Nous allons maintenant suivre le parcours de l'aspirine au cours des trente dernières années depuis l'Aspro à Resitune (17).

| Formes galéniques | Spécialités | Date de début d'AMM | | Date de fin d'AMM |
|-------------------------------------|--------------------|------------------------------|------------|-------------------------------|
| Comprimé | Aspirine du Rhône | 26/09/1991 (forme à croquer) | | Commercialisé |
| | | 11/08/1993 | | Commercialisé |
| | Aspro | 500 mg | 28/02/1984 | AMM valide Ne se fait plus |
| | | 320 mg | 14/12/1995 | Commercialisé |
| | Brisper | 15/07/2004 | | 07/05/2011 |
| | Claragine | 05/04/1989 | | 07/05/2011 |
| | Solupsan | 100 mg | 16/07/1981 | 07/11/2008 |
| | | 330 mg | | 17/11/2008 |
| 500 mg | | 07/11/2008 | | |
| 1 000 mg | | 07/11/2008 | | |
| Gélule | Aspirine UPSA | 06/01/1993 | | 02/07/2015 |
| Poudre pour solution buvable | Aspégic | 100 mg | 12/12/1995 | Commercialisés |
| | | 250 mg | 23/02/1984 | |
| | | 500 mg | 08/01/1996 | |
| | | 1 000 mg | 08/01/1996 | |
| | Kardégic | 75 mg | 25/08/1998 | Commercialisés |
| | | 160 mg | 21/02/1990 | |
| | | 300 mg | 25/09/1989 | |
| | Cardiosolupsan | 100 mg | 03/05/1999 | 24/08/2011 |
| | | 160 mg | 13/12/1993 | 31/07/2003 |
| | Solupsan | 06/12/1993 | | 17/11/2008 |
| | Modixis | 23/08/1999 | | Commercialisé |
| | Aspirine UPSA | 10/07/1992 | | 07/08/2003 |
| Catalgine | 0,100 g | 12/12/1995 | 31/05/2001 | |
| | 0,250 g | 11/02/2009 | | |
| | 0,50 g | 26/12/1995 | | |
| | 1 g | 26/12/1995 | | |
| Comprimé effervescent | Aspro | 500 mg | 06/12/1976 | Commercialisé 14/12/1995 |
| | | 320 mg | 14/12/1995 | |
| | Aspirine UPSA | 250 mg | 28/04/1988 | 10/11/2006 |
| | | 325 mg | 28/04/1988 | 17/11/2008 |
| | | 500 mg | 09/07/1992 | Commercialisé |
| | | 1 000 mg | 10/07/1992 | Commercialisé |
| | Claragine | 300 mg | 27/12/1995 | 07/05/2011 |
| | | 500 mg | 24/10/1977 | |
| | Alka-Seltzer | 13/11/1991 | | Commercialisé |

| <i>Formes galéniques</i> | <i>Spécialités</i> | <i>Date de début d'AMM</i> | | <i>Date de fin d'AMM</i> |
|----------------------------------|--------------------|----------------------------|----------------|--------------------------|
| Comprimé gastro-résistant | Aspirine pH8 | 20/02/1996 | | Commercialisé |
| | Aspirine protect | 100 mg | 11/04/2014 | Commercialisés |
| | | 300 mg | 21/03/1997 | |
| Resitune | 75 mg | 28/04/2015 | Commercialisés | |

Tableau 1 : Récapitulatif des différentes spécialités d'aspirine faible dosage en fonction de leur forme galénique

L'ANSM met à disposition un répertoire des médicaments accessible au grand public. Il représente une partie de l'information officielle sur les spécialités pharmaceutiques ayant obtenu une autorisation de mise sur le marché, qu'elles soient commercialisées ou non (RCP, notice). On le retrouve sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php>.

L'autorisation de mise sur le marché d'un médicament est dite « archivée » si le titulaire n'a pas demandé son renouvellement ou bien le médicament n'a jamais été ou n'est plus commercialisé depuis au moins trois ans (sauf exceptions). Cette situation est généralement liée à des raisons commerciales (et non à des problèmes de santé publique) et est définitive (18).

A la demande du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché, une AMM peut être supprimée par l'ANSM. Elle est dans ce cas dite « abrogée ». Cette décision est généralement motivée par le titulaire pour des raisons commerciales (et non liées à des problèmes de santé publique) et est définitive (19).

Médicament contenant de l'aspirine : arrêt de commercialisation

- **CATALGINE – Laboratoire Catalgine France**

La Catalgine se présente sous la forme de poudre pour solution buvable dont le principe actif est l'acétylsalicylate de sodium.

Cette spécialité a été commercialisée sous 4 dosages différents.

Pour les petits dosages, la forme dosée à 0,250 g a reçu son AMM le 11/02/2009 et la forme enfants et nourrissons, à 0,100 g, le 12/12/1995.

Concernant les dosages plus élevés, on retrouve la Catalgine normale 0,50g (AMM : 26/12/1995) et la Catalgine adultes 1 g (AMM : 26/12/1995).

L'AMM de ces spécialités ont été abrogée le 11/02/2009 mais leur commercialisation s'est interrompue avant.

L'arrêt de commercialisation de la Catalgine® pour les sachets à 100, 250, 500, 1000 mg à partir du 31 mai 2001 serait lié à une baisse des ventes de la Catalgine® observée au cours de ces deux dernières années. (20)

L'arrêt de la commercialisation de la Catalgine® n'a pas eu un grand retentissement vis-à-vis de la stratégie thérapeutique puisque les prescripteurs pouvaient se tourner vers l'Aspégic®. (21)

- **SOLUPSAN - Laboratoire Bristol-Myers Squibb**

Solupsan® existe sous plusieurs dosages et deux galéniques différentes.

Le 16/07/1981, le Solupsan® est commercialisé sous forme de comprimé effervescent, sous quatre dosages : 1000 mg, 500 mg, 330 mg et un dosage pour nourrissons et enfants à 100 mg.

Une forme pour solution buvable obtiendra son AMM le 06/12/1993. Solupsan® se présente sous forme de poudre effervescente qui contient 250 mg de principe actif.

Le principe actif de Solupsan® est de l'acide acétylsalicylique sous forme de carbasalate calcique. Par exemple, pour le Solupsan® 500 mg, on a 636 mg carbasalate calcique représentant 500 mg d'acétylsalicylique.

Le carbasalate calcique est un complexe de 2 molécules d'acide acétylsalicylique reliées par un pont calcium-urée. Ce complexe, soluble dans l'eau, se dissocie en ions acétylsalicylates. (22)

Actuellement, Solupsan® n'est plus commercialisé. L'AMM de toutes ses spécialités a été abrogée en novembre 2008.

- **CARDIOSOLUPSAN – Laboratoires BRISTOL-MYERS SQUIBB/UPSA**

Cette spécialité se présente sous la forme de poudre pour solution buvable.

Le premier dosage du Cardiosolupsan est commercialisé par le laboratoire UPSA. Dosé à 160 mg, son AMM a été octroyée le 13/12/1993 et abrogée le 31/07/2003.

Le principe actif du Cardiosolupsan est l'acide acétylsalicylique (160 mg) sous forme de carbasalate calcique (203,52 mg).

Le deuxième dosage à 100 mg a été commercialisé par le laboratoire Bristol Myers Squibb.

Ce médicament a été autorisé sur le marché le 03/05/1999 et son AMM a été abrogée le 24/08/2011.

La substance active est l'acide acétylsalicylique (100 mg) sous forme d'acétylsalicylate de DL-lysine (180 mg).

Les excipients contenus dans le Cardiosolupsan 100 mg sont : glycine, arôme mandarine (jus concentré et huile essentielle d'orange, huile essentielle de mandarine, gomme arabique, lactose, maltodextrine), glycyrrhizate d'ammonium.

Le Cardiosolupsan est indiqué dans la prévention secondaire (y compris lors des situations d'urgence) après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose. Il permet la réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :

- après infarctus du myocarde
- dans le cadre de l'angor stable et instable
- lors d'angioplastie coronaire transluminale
- après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué

De plus, il permet la réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

- **BRISPER – Laboratoire Meda pharma**

Brisper se présente sous la forme de comprimé effervescent dont le principe actif est de l'acide acétylsalicylique (dosé à 78 mg) sous forme de carbasalate calcique (dosé à 100 mg).

Il obtient son AMM le 15/07/2004. Elle sera archivée le 07/05/2011.

Son AMM est issue d'une procédure de reconnaissance mutuelle (pays référent : Pays-Bas). En France, le titulaire de son AMM est le laboratoire Meda pharma.

La posologie de Brisper est de 1 à 2 comprimés par jour.

Des questions sur la posologie se sont posées pour ce médicament. En effet, au niveau européen, tous les pays n'ont pas approuvé la posologie initiale proposée concernant la dose en traitement chronique qui était de 1 comprimé par jour.

En France, pour une indication cardiovasculaire, la posologie de l'aspirine peut aller de 75 à 325 mg par jour en traitement chronique. Par conséquent, un comprimé de Brisper 78 mg est une dose correcte pour inhiber l'agrégation plaquettaire. Or pour certaines indications, la posologie devait être revue à la hausse notamment suite à un pontage aorto-coronarien, avec un minimum de 100 mg ou en post-infarctus 300 mg.

Ainsi, dans l'AMM, il était inscrit une posologie de 1 à 2 comprimés par jour en traitement chronique laissant aux prescripteurs la possibilité d'ajuster la dose par rapport à la pathologie du patient. (23)

Brisper est indiqué en prévention secondaire après un premier accident myocardique ou vasculaire cérébral lié à l'athérosclérose :

- Infarctus du myocarde
- Angor stable ou instable
- Accident vasculaire cérébral et accident ischémique transitoire, dans la mesure où une hémorragie cérébrale est exclue
- Occlusion du greffon après pontage aorto-coronarien

- **CLARAGINE – Laboratoire BAYER santé familiale**

Claragine® se présente sous la forme de comprimé effervescent. Il contient de l'acide acétylsalicylique dosé à 500 mg par comprimé.

Ce médicament a été autorisé sur le marché le 24/10/1977.

Un dosage à 300 mg est arrivé sur le marché sous la forme de comprimé, le 05/04/1989, et sous forme de comprimé effervescent, le 27/12/1995.

Les AMM de ces trois spécialités ont été archivées le 07/05/2011.

Les excipients utilisés sont : mannitol, acide malique, povidone, sodium dioctylsulfosuccinate, acide citrique, bicarbonate de sodium, carbonate disodique, saccharine sodique, arôme citron (acide ascorbique), citral, citron, maltodextrine, saccharose, amidon modifié

Ce médicament était indiqué dans les douleurs, les états fébriles, les rhumatismes inflammatoires chronique chez l'enfant, les rhumatismes articulaires aigus chez l'enfant et les rhumatismes inflammatoires chez l'adulte. (24)

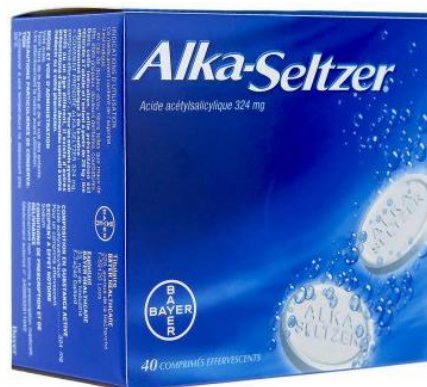
Médicaments contenant de l'aspirine : actuellement sur le marché

- **ALKA-SELTZER – Laboratoire Bayer Healthcare SAS**

Cette spécialité se présente sous la forme de comprimé effervescent. Elle est disponible sur le marché depuis le 13/11/1991.

Un comprimé contient 324 mg d'acide acétylsalicylique.
Ses excipients sont : bicarbonate de sodium, carbonate de sodium, acide citrique anhydre.

Il est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.



Jusqu'en juillet 2005, l'Alka-seltzer® avait une indication pour traiter les affections douloureuses ou fébriles et les maux de tête associés à un inconfort gastrique consécutif à des excès de table. Cette indication était liée à sa composition en bicarbonate de sodium et en acide citrique agissant comme tampons du milieu acide de l'estomac.

Du fait du pouvoir irritant de l'aspirine sur la muqueuse gastrique qui a entraîné des cas de gastrites hémorragiques et de l'usage réel de ce médicament dans l'inconfort gastrique, cette indication a été retirée. (25)

Ce médicament n'est pas remboursé et peut être délivré sans ordonnance.

- **ASPÉGIC - Laboratoire Sanofi-Aventis**

L'Aspégic® se présente sous forme de poudre pour suspension buvable. Il existe en quatre dosages qui sont tous actuellement commercialisés.

A chaque dosage correspond une couleur :

- 100 mg : jaune
- 250 mg : bleu ciel
- 500 mg : bleu foncé
- 1000 mg : violet



Le premier dosage d'Aspégic® à avoir été sur le marché est celui à 250 mg, enfants (AMM : 23/02/1984).

Le 08/01/1996, les formes dosées à 500 mg et 1 000 mg adultes obtiendront leur AMM. Enfin, le 12/12/1995, la forme pour les nourrissons arrive avec l'Aspégic® 100 mg.



Le principe actif de l'Aspégic® est l'acétylsalicylate de DL-lysine.

Les excipients sont : glycine, arôme de mandarine (dont lactose), glycyrrhizate d'ammonium.

L'Aspégic® est indiqué dans :

- Le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
- Les rhumatismes inflammatoires chroniques et les rhumatismes articulaires aigus

Le conditionnement d'Aspégic® par boîte de 20 sachets, tout dosage confondu, est remboursé à 65% sur prescription. Ces spécialités ne sont pas listées et peuvent donc être délivrées sans ordonnance.

Un conditionnement de 30 sachets existe pour l'Aspégic® 500 mg et 1 000 mg. Cependant, sous ce boîtage, Aspégic® n'est pas remboursé.

- **ASPIRINE UPSA – Laboratoire UPSA**

Elle est fabriquée par le laboratoire UPSA, une société de Bristol-Myers Squibb.

Plusieurs dosages et plusieurs galéniques ont été commercialisés au cours des années.

Le comprimé effervescent est arrivé sur le marché le 28/04/1988 avec deux dosages, à 250 mg et 325 mg. Leurs AMM ont été abrogées respectivement le 10/11/2006 et le 17/11/2008.

Le 06/01/1993, les gélules d'Aspirine UPSA® dosées à 325 mg ont leur autorisation de mise sur le marché. Les gélules contiennent l'aspirine sous forme de microcapsules enrobées par une mince pellicule d'éthylcellulose qui laisse diffuser progressivement l'acide acétylsalicylique au fur et à mesure de l'élévation du pH. Cette forme a donc une libération prolongée (26).

Cette forme n'est plus commercialisée et son AMM a été archivée le 02/07/2015.

UPSA a développé l'aspirine sous forme de poudre effervescente pour solution buvable. Ce médicament a été mis sur le marché le 10/07/1992. Son AMM a été abrogée et n'est plus commercialisée.

Actuellement, l'Aspirine UPSA dosée à 500 mg, sous forme de comprimé effervescent, est encore sur le marché. Son AMM date du 09/07/1992.

Le principe actif de ce médicament est l'acide acétylsalicylique.

Les excipients sont : bicarbonate de sodium, acide citrique anhydre, citrate monosodique anhydre, carbonate de sodium anhydre, aspartam, polyvidone, polyvinylpyrrolidone, arôme : orange.

L'Aspirine UPSA® existe également sous forme tamponnée effervescente mais avec un fort dosage à 1000 mg par comprimé. Cette spécialité est sur le marché depuis juillet 1992 et est encore actuellement disponible.

L'Aspirine UPSA® est indiquée dans :

- Le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.
- Les rhumatismes inflammatoires chroniques et les rhumatismes articulaires aigus chez l'enfant.
- Le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

L'Aspirine UPSA® est un médicament non soumis à prescription médicale. Son taux de remboursement est à 65%.

- **ASPIRINE DU RHÔNE – Laboratoire Bayer Healthcare SAS**

Le SCUR a lancé l'aspirine en 1915, suite à un article du traité de Versailles qui faisait tomber la marque Aspirin® dans le domaine public. Puis, il va fusionner avec les établissements Poulenc pour devenir Rhône-Poulenc en 1928. Bayer rachètera le laboratoire en 1997 et renommera ce médicament, Aspirine du Rhône Bayer® (14).



L'Aspirine du Rhône® existe sous deux formes galéniques : les comprimés à croquer et les comprimés à avaler.

Les comprimés à croquer ont eu leur autorisation de mise sur le marché le 26/09/1991 et les comprimés à avaler, le 11/08/1993.



L'Aspirine du Rhône® est composée de 500 mg d'acide acétylsalicylique.

Les excipients utilisés dans le comprimé à avaler sont : amidon de maïs, poudre de cellulose granulée.

Pour le comprimé à croquer, la composition des excipients est :

- 1^{ère} couche : stéarate de calcium, amidon de maïs, mannitol, laque jaune orangé S (E110)
- 2^{ème} couche : aspartam, stéarate de calcium, acide ascorbique, acide citrique anhydre, carbonate de magnésium, amidon prégélatinisé, arôme mandarine, mannitol, arôme orange, carbonate de sodium anhydre, carmellose sodique, arôme sec, laque jaune orangé S (E110)

Cette spécialité est toujours sur le marché sous ces deux formes galéniques.

Ce médicament est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

Aspirine du Rhône® est un médicament non soumis à prescription médicale et non remboursé.

- **ASPRO – Laboratoire Bayer Healthcare SAS**

En 1914, au début de la Première guerre mondiale, le gouvernement britannique promet de remettre 20 000 livres sterling à celui qui trouvera une méthode de production industrielle de l'aspirine. Le gagnant est l'australien George Nicholas, pharmacien à Melbourne, qui propose l'Aspro®. Conditionné dans des petites boîtes roses, il sera alors distribué dans le monde entier (27).



L'Aspro® est commercialisé par le laboratoire Bayer et arrivera sur le marché français à partir du 06/12/1976, date de son autorisation de mise sur le marché. Il est présenté sous la forme

de comprimé effervescent dosé à 500 mg. Le comprimé à avaler fera son apparition, à partir du 28/02/1984, à ce même dosage.

Le 14/12/1995, Bayer commercialise un nouveau dosage d'Aspro® à 320 mg. Il se présente sous la forme comprimé à avaler et effervescent. Pour la forme effervescente, son AMM sera archivée le 07/05/2011.

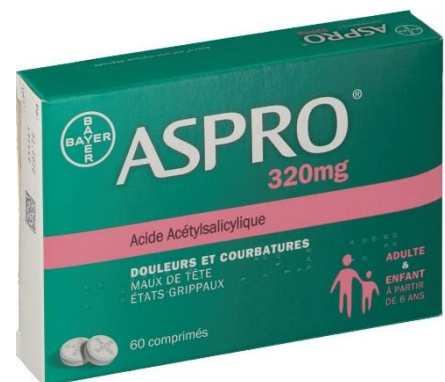
Le principe actif utilisé dans l'Aspro® est l'acide acétylsalicylique. Ses excipients sont :

- Pour le comprimé : amidon de pomme de terre, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre
- Pour le comprimé effervescent : sodium, saccharose

L'Aspro® 500 mg en comprimé effervescent et l'Aspro® 320 mg en comprimé à avaler sont toujours commercialisés.

Aspro® est indiqué dans le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles.

C'est un médicament non soumis à prescription médicale et est non remboursé.



- **ASPIRINE pH8 - Laboratoire Meda pharma**

L'aspirine pH8 se présente sous la forme d'un comprimé gastro-résistant. Meda pharma est le titulaire de l'AMM, qui date du 20/02/1996 pour cette spécialité.

Un comprimé d'Aspirine pH8 contient 500 mg d'acide acétylsalicylique. Les excipients utilisés sont : amidon de riz, acétophtalate de cellulose, phtalate d'éthyle.

L'aspirine pH8 est indiquée dans :

- Le traitement symptomatique des douleurs d'intensité légère à modérée et/ou des états fébriles
- Les rhumatismes inflammatoires chroniques et les rhumatismes articulaires aigus chez l'enfant.
- Le traitement symptomatique des rhumatismes inflammatoires chez l'adulte.

L'aspirine pH8 est toujours commercialisée. C'est un médicament non listé et non remboursé.

- **MODIXIS 75 mg – Laboratoire Sanofi-Aventis**

Le Modixis® se présente sous la forme de poudre pour solution buvable. Son AMM date du 23/08/1999 et est détenue par le laboratoire Sanofi-Aventis.

Il est commercialisé en format de 100 sachets pour l'usage hospitalier. Ce médicament est donc indisponible dans les pharmacies de ville.

Il contient 135 mg d'acétylsalicylate de DL-lysine, correspondant à 75 mg d'acide acétylsalicylique pour un sachet-dose.

Les excipients sont : glycine, arôme mandarine (huile essentielle de zeste de mandarine, jus concentré d'orange, huile essentielle d'orange, lactose, maltodextrine, gomme arabique, butylhydroxyanisole), glycyrrhizinate d'ammonium.

Le Modixis est indiqué en prévention secondaire après un premier accident ischémique myocardique ou cérébral lié à l'athérosclérose, permettant une réduction de la mortalité et de la morbidité de cause cardiovasculaire :

- après infarctus du myocarde (en dehors de la phase aiguë)
- dans le cadre de l'angor stable et instable (en dehors de la phase aiguë)
- lors d'angioplastie coronaire transluminale (en dehors d'un contexte d'urgence)
- après accident ischémique cérébral transitoire ou constitué (en dehors de la phase aiguë)

Il permet également une réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire.

Modixis est un médicament soumis à prescription médicale et non remboursé.

- **KARDEGIC – Laboratoire Sanofi-Aventis**

Le Kardégic® se présente sous la forme de poudre pour solution buvable dont le principe actif est l'acétylsalicylate de DL-lysine.



Le laboratoire Sanofi-Aventis, titulaire de l'AMM du Kardégic®, commercialise actuellement cette spécialité sous 3 dosages :

- 75 mg (AMM : 25/08/1998)
- 160 mg (AMM : 21/02/1990)
- 300 mg (AMM : 25/09/1989)

Les excipients sont : glycine, glycyrrhizate d'ammonium, arôme mandarine (dont lactose).

| Correspondance de doses | | |
|--------------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| Spécialité | Acétylsalicylate de DL-lysine | Acide acétylsalicylique |
| <i>Kardégic 75</i> | 135 mg | 75 mg |
| <i>Kardégic 160</i> | 288 mg | 160 mg |
| <i>Kardégic 300</i> | 540 mg | 300 mg |

Le Kardégic® est indiquée en prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée.

Il permet une réduction de l'occlusion des greffons après pontage aorto-coronaire.

Enfin, il est indiqué en prévention des accidents vasculaires cérébraux chez les patients ayant une fibrillation auriculaire pour lesquels le traitement par antivitamine K est contre-indiqué ou non indiqué, après examen du bénéfice et du risque.

Kardégic® 75 mg n'est pas adapté en cas d'urgence du fait de son faible dosage. Il sera utilisé en traitement d'entretien.

Cette spécialité n'est pas listée et est remboursé à hauteur 65% par l'Assurance maladie.

- **ASPIRINE PROTECT – Laboratoire Bayer Healthcare SAS**

L'Aspirine Protect® 100 mg est le premier médicament sous forme comprimé avec un enrobage gastro-résistant, indiqué en cardiologie.

Ses prédécesseurs se présentent sous la forme de poudre pour solution buvable.



L'Aspirine Protect® se présente sous la forme de comprimé gastro-résistant. Il existe en 2 dosages (300 mg : AMM 21/03/1997 et 100 mg, AMM 11/04/2014).

Il est composé d'acide acétylsalicylique.

Ses excipients sont : amidon de maïs, poudre de cellulose ; et pour le pelliculage : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle 1:1, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, talc, citrate de triéthyle.



Ce médicament est indiqué dans :

- la prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique (par exemple : infarctus du myocarde, angor stable et instable, accident vasculaire cérébral, constitué ou transitoire, d'origine ischémique)
- la prévention des événements thromboemboliques après chirurgie ou intervention vasculaire tels que l'angioplastie coronaire transluminale, pontage aortocoronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artérioveineux
- la réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire

Ce médicament n'est pas recommandé dans les situations d'urgence. Il est réservé au traitement d'entretien après la prise en charge des situations d'urgence.

L'Aspirine protect® est un médicament non soumis à prescription médicale. S'il est prescrit, il est remboursé à hauteur de 65% par l'Assurance maladie.

- **RESITUNE - Laboratoire Pfizer**

Resitune® est un médicament présenté sous forme de comprimé gastro-résistant. Il existe en deux dosages, 75 mg et 100 mg, qui sont disponibles depuis le 28/04/2015.

Cette spécialité contenant de l'aspirine faible dose est la première à proposer un conditionnement pour un ou trois mois de traitement.



Ce médicament est commercialisé par le laboratoire Pfizer.

Son AMM est issue d'une procédure décentralisée (état membre référent : Danemark).

Concernant les excipients, le noyau du comprimé est composé de : cellulose microcristalline, amidon de maïs, silice colloïdale anhydre, talc, gélatine, oxyde de magnésium lourd.

L'enrobage est constitué de : copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle de type A, polysorbate 80, dioxyde de titane, laurylsulfate de sodium, silice colloïdale anhydre,

bicarbonate de sodium, citrate de triéthyle, talc ; oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer noir (E172) pour le comprimé à 75 mg.

Ses indications sont :

- Prévention secondaire de l'infarctus du myocarde, des accidents ischémiques transitoires et des accidents vasculaires cérébraux
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
- Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients ayant des antécédents d'angor instable, en dehors de la phase aiguë
- Prévention de l'occlusion du greffon après un pontage aorto-coronarien ou un pontage infra-inguinal
- Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë

Resitune® est un médicament non listé. Sur prescription, il est remboursé à 65%.

B. Pharmacologie de l'aspirine

1. Caractéristiques physico-chimiques

L'aspirine ou acide acétylsalicylique se présente sous la forme d'une poudre blanche cristalline ou de cristaux blancs.

Elle est partiellement soluble dans l'eau et est complètement soluble dans l'alcool. Son pKa est de 3,5 (à 25°C) ce qui en fait un acide faible. (28)

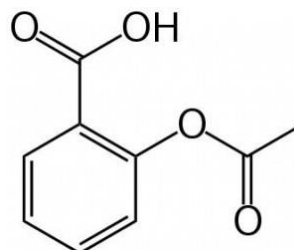


Figure 7 : Représentation de la molécule d'aspirine (formule topologique)

La stabilité de l'aspirine dépend du degré d'humidité, de la température et du pH. Au contact de l'eau, l'aspirine est hydrolysée en acide salicylique, très corrosif, et en acide acétique qui donne une odeur vinaigrée. (28)

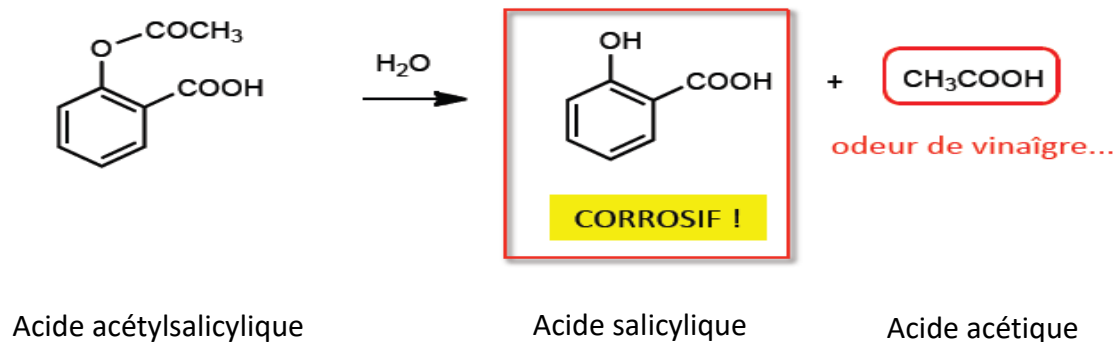


Figure 8 : Réaction de l'aspirine avec l'eau ¹

2. Pharmacocinétique de l'aspirine par voie orale

• Absorption

Suite à l'ingestion d'aspirine, l'acide acétylsalicylique va être hydrolysé dans le plasma en acide salicylique. Le passage de l'aspirine dans le sang se fait au niveau de l'intestin grêle et de l'estomac. Le pic de concentration plasmatique est atteint entre 30 min à 2h après la prise du médicament selon si c'est une forme à libération immédiate ou gastro-résistante (28).

Concernant les formes contenant de l'acétylsalicylate de lysine (ex : Kardégic, Aspégic), le principe actif est très soluble dans l'eau et se dissocie instantanément, l'absorption se fait rapidement sous forme d'acide acétylsalicylique au niveau gastro-intestinal. (29)

Pour les formes ayant un enrobage gastro-résistant comme l'Aspirine Protect, l'aspirine n'est pas libérée dans le milieu acide de l'estomac mais dans l'intestin. Par conséquent, l'absorption du principe actif est retardée par rapport à une forme à libération immédiate. (30)

• Distribution

L'aspirine, sous forme de salicylates, se lie fortement aux protéines plasmatiques (taux de liaison de 80-90%) et principalement à l'albumine. Elle diffuse dans tous les tissus de l'organisme. (31)

L'aspirine passe à travers la barrière placentaire et est retrouvée dans le lait maternel. (30)

¹ Alain Nurich, Douleur et inflammation, Pharmacie thérapeutique – Antalgiques de paliers I et II, année 2012-2013. Université de Bordeaux.

- **Métabolisation**

Le métabolisme de l'aspirine est majoritairement hépatique. Les enzymes du foie vont transformer l'acide salicylique en 3 principaux métabolites : l'acide salicylurique, le glucuronide phénolique salicylique, le glucuronide salicylacyl. (31)

L'acide gentisique et l'acide gentisurique sont retrouvés en très faible quantités. (30)

- **Élimination**

L'élimination de l'aspirine se fait principalement par voie urinaire sous forme d'acide salicylique (75%) et de ses métabolites inactifs. (31)

La demi-vie de l'aspirine dans l'organisme est de 15 minutes. Quant à celle de l'acide salicylique, elle est dose-dépendante ; son métabolisme étant limité par la capacité enzymatique hépatique. Sa demi-vie d'élimination varie de 2 à 3 heures pour de faibles doses et entre 12h à 15h pour des doses élevées. (30) (31)

3. Pharmacodynamie : Mécanisme d'action de l'aspirine

L'aspirine fait partie de la classe thérapeutique des anti-inflammatoires non stéroïdiens. Elle est connue depuis longtemps pour ses propriétés antalgique, anti-inflammatoire, antipyrétique et antiagrégant plaquettaire.

Malgré le fait qu'elle soit utilisée depuis l'Antiquité, ce n'est qu'en 1971, que John VANE (1927-2004) découvre le mécanisme d'action de l'aspirine. En effet, les propriétés de cette molécule découlent de l'inhibition d'une enzyme, la cyclo-oxygénase, qui empêche la synthèse des prostaglandines.

Les prostaglandines sont des métabolites de l'acide arachidonique, phospholipides initialement présents dans les membranes cellulaires. Les prostaglandines sont des médiateurs liposolubles faisant partie de la famille des eïcosanoïdes.

Ces substances sont importantes pour certaines fonctions cellulaires telles que la perfusion rénale et les sécrétions gastriques. (32)

Lors d'une lésion tissulaire, pouvant notamment être provoquée par un détachement d'une plaque d'athérome, une libération de l'acide arachidonique se produit à partir des phospholipides transmembranaires. Cette libération est possible grâce à l'action de la phospholipase A2.

L'acide arachidonique est ensuite transformé en endoperoxydes (PGG2 et PGH2) par l'action d'enzymes, les cyclo-oxygénases. Ces produits sont instables et donnent naissance

rapidement, sous l'effet d'une peroxydase, aux prostaglandines (PGE₂, PGF₂ α , PGD₂), au thromboxane A₂ (TXA₂) et à la prostacycline (PGI₂).

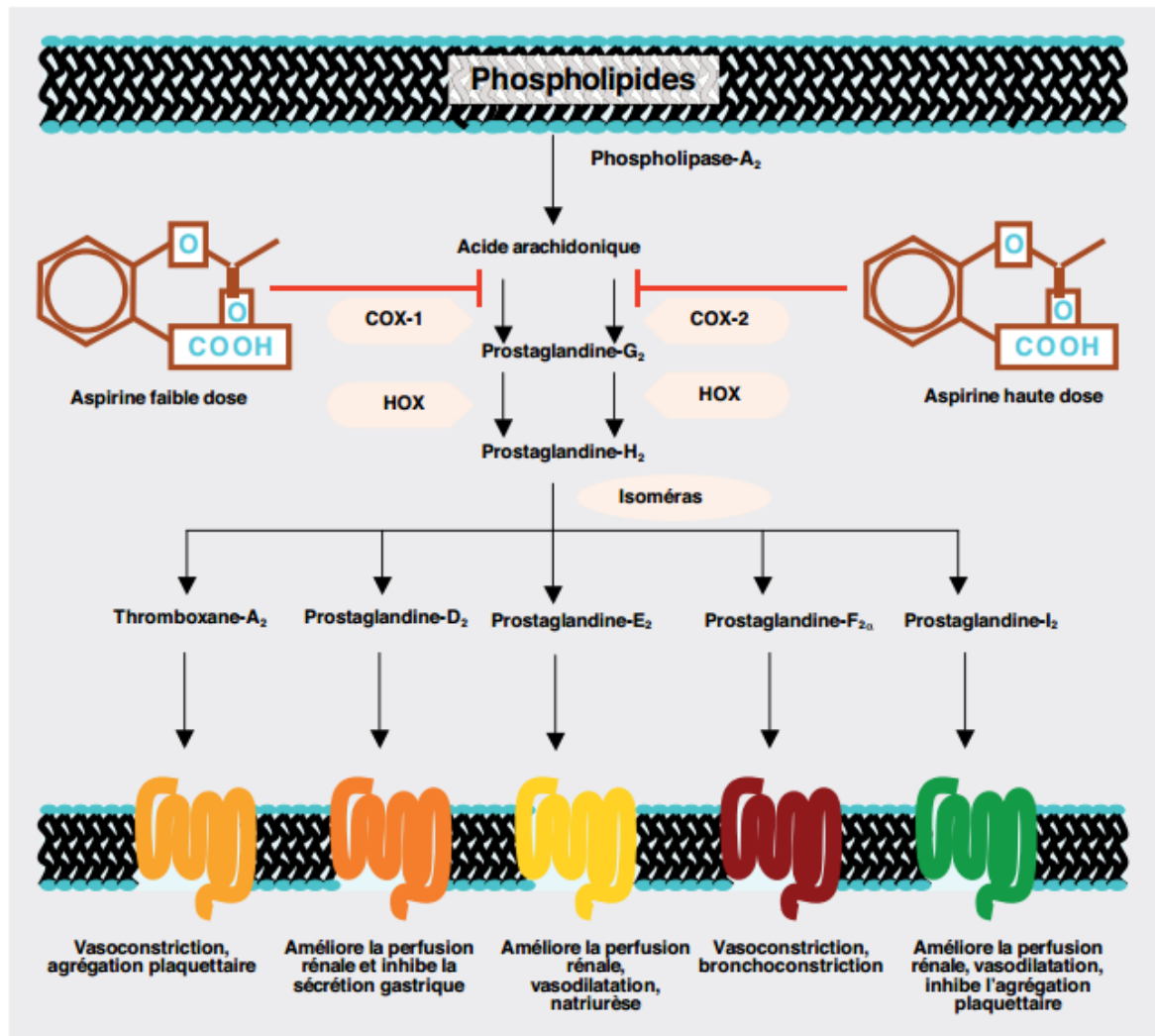


Figure 9 : *Synthèse des prostaglandines et mécanisme d'action de l'aspirine* (32)

Lors d'un phénomène inflammatoire ou hémorragique, l'acide arachidonique va être métabolisé par des enzymes aboutissant aux prostaglandines. Les enzymes intervenant dans ce processus sont notamment les PGHS (Prostaglandin G/H synthase) ou cyclo-oxygénases (COX). Il en existe deux isoformes :

- **COX 1** : isoforme constitutif ou ubiquitaire. Il est présent physiologiquement dans les cellules de l'organisme et permet l'homéostasie (synthèse de prostaglandines nécessaires au maintien des fonctions physiologiques telles que protection de la muqueuse gastrique et filtration glomérulaire).
- **COX 2** : isoforme induit. Il est présent en cas de réactions pathologiques, notamment d'inflammation. Sa synthèse est stimulée par diverses cytokines inflammatoires telles que le TNF α ou l'interleukine 1. (33)

La COX possède deux sites catalytiques, l'un à activité dioxygénase et l'autre à activité peroxydase. (34)

Au sein du site actif enzymatique, il se déroule une réaction de trans-estérification entre l'aspirine et le résidu sérine de l'enzyme. Le groupement acétyle de l'aspirine est transféré sur le groupement hydroxyle du résidu de la COX. Il y a alors formation d'une liaison covalente et irréversible entre le groupement acétyle de l'aspirine et la COX.²

Cibles de l'ASPIRINE : sites actifs COX-1 et COX-2

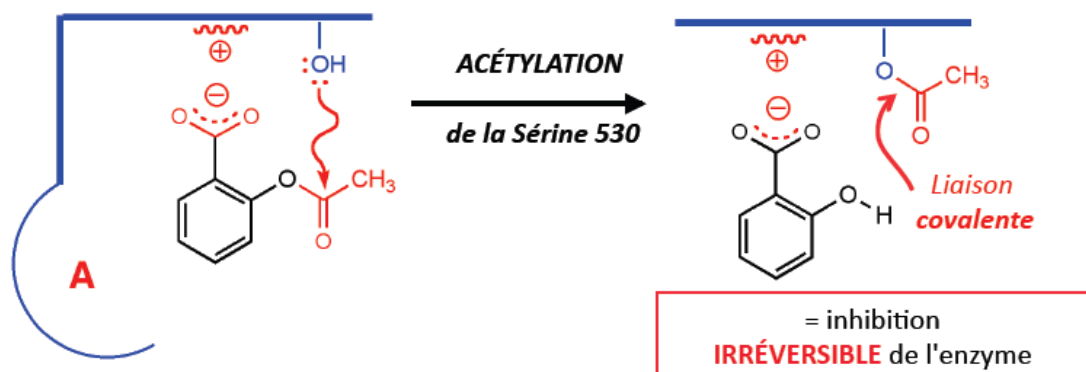


Figure 10 : Réaction de trans-estérification entre l'aspirine et l'enzyme COX

En fonction de l'isoforme, cette liaison se fera sur un résidu différent, la sérine 530 (ou 529 selon d'autres auteurs) pour COX1 et la sérine 516 pour COX2. (28)

Il existe une relation entre la structure de l'aspirine et son activité. La fonction acide carboxylique de l'aspirine va permettre de mimer l'acide carboxylique de l'acide arachidonique. Ainsi, cette fonction va pouvoir interagir avec l'arginine 120 du site actif de l'enzyme pour former une liaison ionique. Le cycle aromatique va quant à lui mimer les doubles liaisons 5 et 8 de l'acide arachidonique. (31)

² Alain Nurich, *Douleurs et inflammation, Pharmacie thérapeutique – Antalgiques de paliers I et II, année 2012-2013. Université de Bordeaux.*

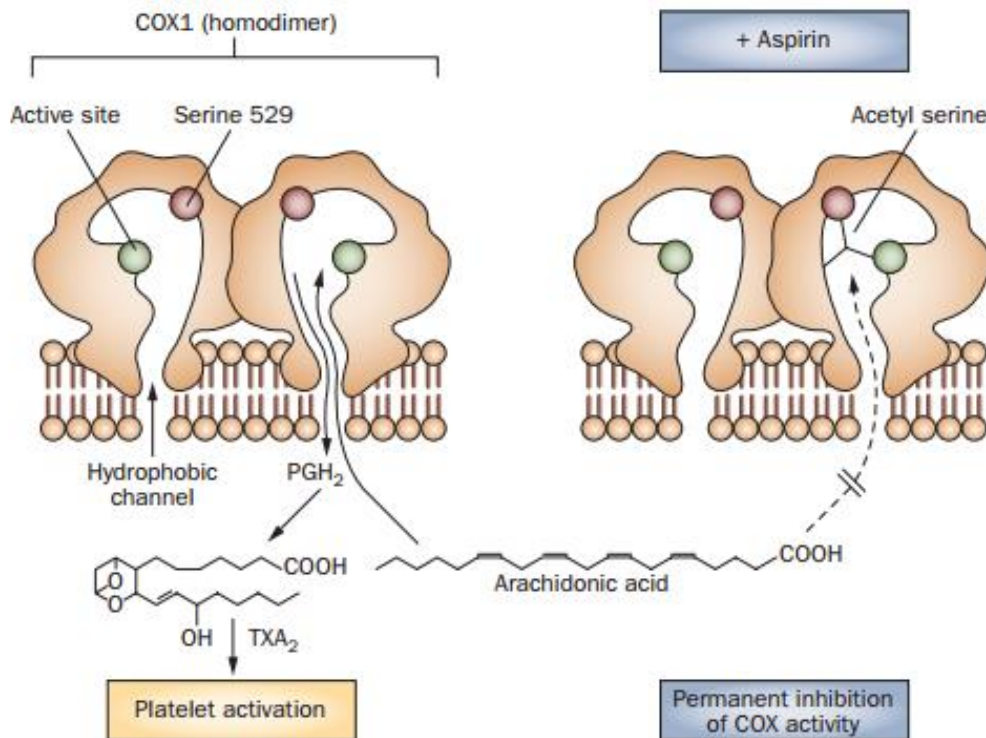


Figure 11 : Représentation du mécanisme d'inhibition irréversible de l'aspirine sur l'enzyme COX (35)

L'aspirine a une influence sur l'hémostase grâce à son action antiagrégante.

L'hémostase est le phénomène physiologique destiné à limiter les pertes sanguines suite à une agression (ex : lésion d'un vaisseau). C'est un processus complexe où interviennent différents mécanismes permettant de reconstituer la paroi vasculaire.

Lors de l'hémostase primaire, lorsque la paroi d'un vaisseau sanguin est endommagée (action mécanique ou pathologique avec rupture/fissuration d'une plaque d'athérome), les plaquettes vont venir adhérer à l'endothélium lésé pour combler la brèche. Cette adhésion est possible grâce au collagène (qui permet le recrutement d'autres plaquettes) et au facteur de von Willebrand situés sur l'endothélium lésé. Les plaquettes vont s'activer et sécréter des granules plaquettaires pour favoriser le recrutement des plaquettes et consolider l'agrégat. Cette activation va déclencher également le métabolisme de l'acide arachidonique avec la formation de thromboxane A₂. Cette adhésion de plaquettes forme le clou plaquettaire ou thrombus empêchant les pertes sanguines.

Le thromboxane A₂ est le principal dérivé de COX1. En réponse à différents stimuli, les plaquettes libèrent surtout du TXA₂. C'est un médiateur qui a une action proagrégante et vasoconstrictrice.

Par l'action inhibitrice de l'aspirine sur la COX, l'acide arachidonique n'est plus métabolisé et empêche la formation de thromboxane A₂. En conséquence, l'agrégation plaquettaire est inhibée.

La PGI₂, synthétisée par l'action de COX-2, est localisée au niveau de l'endothélium vasculaire et ne sera pas touchée par cette inhibition. Ainsi, son action vasodilatatrice et antiagrégante sera conservée. L'accumulation de ces deux actions explique l'activité antiagrégante de l'aspirine. (18) (33)

Le thromboxane A₂ induit également la prolifération de cellules musculaires lisses et favorise la formation des athéromes. (32)

En découle alors la propriété principale de l'aspirine, antiagrégant plaquettaire, mais aussi certains désagréments évoqués par les patients comme les hématomes et un temps de saignement allongé en cas de coupure.

4. Place de l'aspirine dans la stratégie thérapeutique

L'aspirine entre en jeu dans le traitement « B. A. S. I. C. », stratégie thérapeutique consistant à réduire le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires thrombotiques (IDM, AVC..).

B → Bêtabloquant (ex : Bisoprolol)

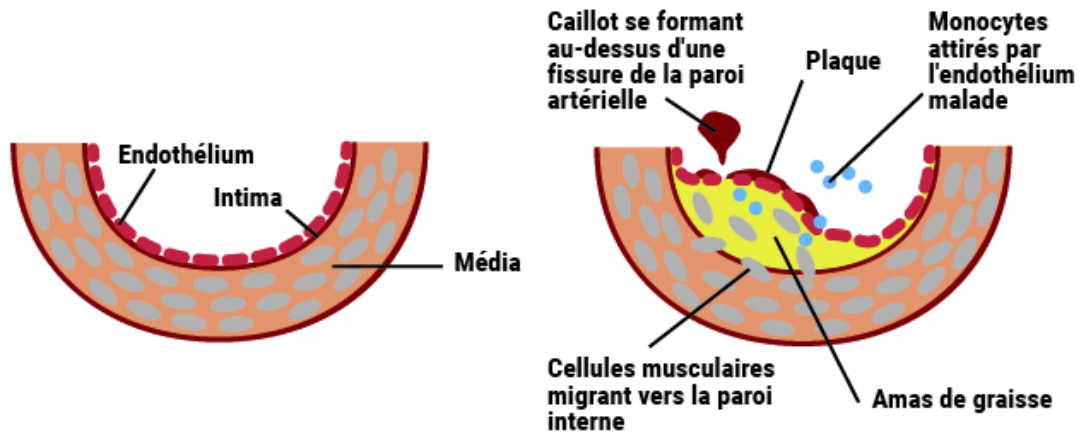
A → Antiagrégant plaquettaire (ex : Aspirine)

S → Statine (ex : Atorvastatine)

I → Inhibiteur de l'enzyme de conversion (ex : Périndopril)

C → Contrôle des facteurs de risque (mise place de règles hygiéno-diététiques : arrêt du tabac, alimentation équilibrée, pratique d'une activité physique...)

Ses pathologies thrombotiques sont pour la plupart la conséquence de l'athérosclérose, maladie asymptomatique touchant les artères de moyen et gros calibre (aorte abdominale, carotides, coronaires). Elle se caractérise par le dépôt d'une plaque d'athérome (constituée majoritairement de lipides notamment le cholestérol) au sein de la paroi des artères.



Artère saine et artère malade avec formation d'une plaque

Figure 12 : Schéma représentant la formation d'une plaque d'athérosclérose (36)

Cette plaque va, d'une part, entraîner une perte d'élasticité de l'artère et d'autre part, un rétrécissement (ou sténose) de la lumière du vaisseau. Ce rétrécissement va réduire le flux sanguin et donc diminuer l'apport en oxygène vers l'organe irrigué. De plus, l'accumulation progressive de lipides peut entraîner une rupture de plaque. Il y a alors formation d'un thrombus aboutissant à l'obstruction totale de la lumière de l'artère ou bien, le thrombus peut se détacher, migrer et provoquer une embolie périphérique. (36)

Utilisation de l'aspirine en phase aiguë

- Doses anti-inflammatoires

| Molécule | Voie d'administration | Doses usuelles | | Doses maximales | |
|-------------------------|-----------------------|----------------|---------|-----------------|---------|
| | | Pour une dose | Par 24h | Pour une dose | Par 24h |
| Acide acétylsalicylique | Orale | 500 mg à 1 g | 1 à 3 g | 2 g | 6 g |

Tableau 2 : Posologies usuelles et maximales de l'aspirine chez l'adulte

Les doses élevées d'aspirine sont utilisées pour ses propriétés antalgique et anti-inflammatoires (soulager les douleurs, les rhumatismes) et son action antipyrétique. On utilise des doses plus fortes à cause de la diminution de la sensibilité de COX2 pour l'aspirine. (37)

- Doses antiagrégantes

En 1988, les premiers travaux relatant de l'utilisation de l'aspirine en phase aiguë d'un SCA sont publiés par le biais de l'étude ISIS-2. L'aspirine s'est révélée être le meilleur traitement en phase aiguë de l'infarctus du myocarde (IDM). Pour une dose de 162 mg/jour débutée

précocement et poursuivie un mois en monothérapie, il a été noté une baisse de la mortalité de 20 % à 1 mois. (38)

Selon l'ATC, pour des situations qui nécessitent une antiagrégation immédiate telles que l'IDM et l'AVC en phase aiguë ou l'angor instable, une dose entre 150 et 300 mg d'aspirine est suffisante pour une inhibition complète et rapide des thromboxanes. (39)

Les résultats précédents seront appuyés par l'Antiplatelet Trialist Collaboration de 2002. Dans leur méta-analyse recensant 287 études incluant 212 000 patients, l'aspirine permet une réduction du risque d'évènement vasculaire (IDM et AVC non fatals, décès d'origine cardiovasculaire) de l'ordre de 30% contre placebo. La réduction du risque est de 46% dans l'angor instable.

En phase aiguë, les recommandations américaines conseillent l'administration d'aspirine entre 160 et 325 mg, alors que la Société européenne de cardiologie recommande la prise de 500 mg par voie orale ou 300 mg par voie intraveineuse directe. (38)

Utilisation de l'aspirine en phase chronique

La dose ou l'intervalle de dose qui devrait être utilisé en prévention secondaire varie selon les auteurs. Concernant une prise d'aspirine quotidienne et au long cours, l'essentiel est de trouver la dose qui permettra une inhibition optimale de l'agrégation et qui limitera les effets indésirables digestifs.

Selon Campbell, une dose entre 75 et 81 mg par jour est recommandée pour un usage sur le long terme (40). Une fois l'inhibition complète de COX effectuée, une dose minimale d'aspirine (entre 30 – 50mg/jour) devrait être mise en place pour maintenir l'inhibition des nouvelles plaquettes formées.

L'Antiplatelet Trialists' Collaboration de 2002 rapporte qu'une prise d'aspirine entre 75 et 150 mg est efficace, en traitement chronique, dans la prévention de maladies cardiovasculaires. (41)

Patrono abaisse cet intervalle, où 50 à 100 mg d'aspirine par jour permettrait de maximiser son efficacité et d'en minimiser sa toxicité en usage chronique. Il suggère lui aussi l'efficacité de dose plus basse, à 30 mg d'aspirine par jour. (37)

Sur l'effet anti-thrombotique, les doses élevées d'aspirine (500 – 1500 mg/jour) ne seraient pas plus efficaces que les moyennes (160 – 325 mg/jour) et faibles doses (75 – 150 mg/jour). De plus, elles entraînent beaucoup plus de gastrotoxicité. (41)

Une étude menée par Weil estime, pour une prise d'aspirine prolongée, qu'avec 75 mg/j d'aspirine, le risque d'hémorragies digestives peut être réduit de 30% par rapport à 150 mg/j et de 40% par rapport à 300 mg/j. (42)

Pas de bénéfice n'a été établi en prévention primaire. (39)

Toutefois, une inhibition plaquettaire au long cours par aspirine seule (75-160 mg/j), en prévention primaire, est recommandée lorsque le risque cardio-vasculaire est élevé (risque cardio-vasculaire fatal > 5% calculé selon la table SCORE).

En prévention secondaire, l'inhibition plaquettaire est recommandée :

- en monothérapie par 75-325 mg/j d'aspirine (clopidogrel en cas de contre-indication à l'aspirine) après AVC1 ou AIT2 ou en cas de maladie coronarienne stable (y compris après pontage) ou d'AOMI3 symptomatique
- en bithérapie (aspirine 75-160 mg/j + clopidogrel), après infarctus du myocarde (avec ou sans pose de stent) ou pose d'un stent hors contexte d'IDM4
- en bithérapie aspirine + prasugrel ou aspirine + ticagrelor dans les suites d'un syndrome coronarien aigu. (43)

Modalités de prise

Les plaquettes sont des cellules ne possédant pas de noyau, par conséquent, elles ne peuvent pas resynthétiser d'enzymes. De ce fait, une fois que l'aspirine inhibe irréversiblement la COX, il faudra attendre la mort de la plaquette (durée de vie entre 8 et 10 jours), pour ne plus observé l'effet de l'aspirine.

Dans le cadre d'un traitement pour des pathologies cardiovasculaires, les conséquences de l'inhibition irréversible de la COX implique une modalité de prise d'aspirine à faible dose une fois par jour. Cette prise quotidienne permet de maintenir virtuellement une agrégation complète en sachant que 10% du pool de plaquettes est renouvelé chaque jour. (37)

Cette modalité de prise est efficace quelle que soit la galénique de l'aspirine (forme à libération immédiate et gastro-résistante). (44)

En cas de douleurs et inflammations ou fièvre, la prise d'aspirine peut être réitérée en fonction de l'intensité des symptômes. La posologie usuelle pour un adulte est de 1g à répartir toutes les 6h, en ne dépassant pas 3g par jour. Dans ce cas-là, les cellules ici nucléées peuvent de nouveau synthétiser leurs enzymes dont la COX, ce qui explique ce schéma de prise. (37)

5. Influence de la forme galénique : conséquences de l'aspirine gastro-résistante

De par sa galénique, l'aspirine gastro-résistante va se dissoudre plus tard que l'aspirine à libération simple. Il faudra attendre 3 à 4h pour attendre le pic plasmatique d'aspirine gastro-résistante contre 30 à 40 min pour l'aspirine à libération simple (45).

L'efficacité de l'aspirine fait débat entre les auteurs selon sa galénique. En effet, la forme gastro-résistante n'égalerait pas la forme à libération simple sur le taux d'inhibition de l'agrégation plaquettaire. Cette différence s'expliquerait par la formulation de l'aspirine et qui, de ce fait, influencerait sa pharmacocinétique (46).

A dosage équivalent (75 mg), Cox a comparé trois formes d'aspirine gastro-résistantes avec de l'aspirine dispersible et a observé une moindre efficacité de ces trois formes ($p < 0,001$) sur le taux d'inhibition de l'agrégation (47).

D'autres auteurs ont montré que l'efficacité de l'aspirine était équivalente entre une forme gastro-résistante et une forme à libération immédiate (48).

Van Hecken a montré que l'enrobage gastro-résistant de l'aspirine n'affecte pas l'agrégation. En comparant 81 mg d'aspirine gastro-résistante à un placebo, il a obtenu un taux d'inhibition de TXB2 de 97,4% (49).

Cependant, une dose de 100 mg d'aspirine gastro-résistante serait équivalente à une dose de 75 mg qui permettrait d'assurer une inhibition optimale de la production de thromboxane (47).

Pour des formes gastro-résistantes, l'absorption va être retardée. De ce fait, cette galénique ne convient pas aux situations d'urgence comme un infarctus du myocarde aigu, à moins que les comprimés soient écrasés ou mâchés (50).

Toutefois, la mise en forme de l'aspirine sous forme gastro-résistante tend à diminuer ses effets toxiques sur la muqueuse digestive.

C. Effet indésirable de l'aspirine : toxicité gastro-intestinale

La toxicité gastrique de l'aspirine a été remarquée rapidement. C'est d'ailleurs pour cela que Charles Hoffmann travaillait sur une formule d'aspirine moins corrosive afin d'atténuer les effets indésirables digestifs survenus chez son père, grand consommateur d'aspirine.

Cette toxicité apparaît à de très faibles doses. Pour une dose quotidienne entre 30 et 50 mg, l'aspirine peut entraîner des lésions gastro-intestinales. Cependant, cet effet sur la muqueuse

peut être dû à la présence initiale de lésions causées par des médicaments ou une infection bactérienne (39).

John Vane évoque la présence de prostaglandines dans la muqueuse gastrique qui auraient une action protectrice des tissus. La prise d'aspirine entraînerait une inhibition de l'enzyme à l'origine de leur production et qui occasionnerait des effets indésirables gastro-intestinaux (51).

1. Mécanisme de la toxicité

La réduction voire la suppression de la concentration en prostaglandines dans le mucus intestinal influence en majorité l'apparition de lésions.

Les méthodes d'évaluation de la tolérance digestive consistent pour la majorité des études en une approche endoscopique, permettant de visualiser de potentielles lésions au sein de la muqueuse digestive.

Une approche analytique peut être effectuée par le dosage de marqueurs de l'agrégation comme TXB2 afin d'évaluer le degré et le risque hémorragique. (TBXA2 ne peut pas être dosée à cause de sa faible demi-vie. TBX2, son métabolite reflète l'activité de TXA2).

L'aspirine à faible dose peut causer des dommages au niveau gastrique et intestinal et est susceptible d'entraîner deux types de complications : d'une part lésionnelle par la formation de lésions de la muqueuse gastroduodénale et d'autre part, hémorragiques (phénomène favorisé par la présence de lésions ulcéreuses préexistantes) (52).

Concernant les mécanismes toxiques de cette molécule, l'origine des lésions gastriques est davantage documentée.

- L'aspirine a un effet irritant sur l'épithélium gastrique. Cette toxicité s'explique par l'accumulation de principe actif dans les cellules épithéliales (phénomène de « ion trapping ») (53). L'aspirine s'associe aux phospholipides membranaires des cellules de la muqueuse gastrique superficielle. Cette association conduit à la formation de pores au sein des membranes cellulaires ainsi qu'à leur rupture nuisant à la stabilité et à l'intégrité de la muqueuse gastrique (54).
- Les principaux éléments de défense de la muqueuse gastrique sont médiés par les prostaglandines comme la sécrétion de mucus et d'ions bicarbonate, la diminution du débit sanguin, le renouvellement et la réparation des cellules épithéliales et le maintien de la fonction immunitaire (53).
Les prostaglandines « cytoprotectrices » inhibent les sécrétions acides gastriques, augmentent l'hydrophobie de la muqueuse et la sécrétion de mucus et de

bicarbonates alors que, l'aspirine diminue l'hydrophobie du mucus qui constitue la barrière de protection de la muqueuse (55). Ce phénomène ne peut pas avoir lieu dans l'intestin, du fait d'un pH basique (53). En effet à pH alcalin, l'aspirine est sous forme ionisée ce qui limite son passage transmembranaire.

- Un phénomène de découplage de la phosphorylation oxydative dans les cellules épithéliales expliquerait la survenue de lésions de la muqueuse (53).
- L'aspirine augmente le nombre de polynucléaires neutrophiles dans la microcirculation gastrique et mésentérique. Ce phénomène est observé 30 min après administration d'aspirine, temps requis pour inhiber la synthèse de prostaglandines. Ces polynucléaires vont venir adhérer à l'endothélium des capillaires de la muqueuse gastrique. Cette adhésion est possible grâce à la présence de ICAM-1, une molécule d'adhésion intercellulaire, dont l'expression augmente lors de la prise d'aspirine (ICAM-1 serait régulé par un mécanisme prostaglandine-dépendant). De plus, l'activation de cellules neutrophiles entraîne la libération de radicaux libres oxygénés et de protéases dont l'action va accroître la gastrotoxicité de l'aspirine. Chez l'animal, on a identifié le $TNF\alpha$ comme un signal inducteur de l'adhésion des neutrophiles dans la microcirculation gastrique. Lors de la prise d'aspirine, on note une augmentation de la quantité de $TNF\alpha$ parallèle à celle des polynucléaires neutrophiles. La présence de ces cellules peut mener à une obstruction des capillaires et provoquer une baisse du débit sanguin, prédisposant ainsi la muqueuse à la formation de lésions (53).

Malgré les effets toxiques de l'aspirine sur la muqueuse digestive, on a observé une adaptation de l'estomac face à une exposition répétée de substances irritantes : la prise au long cours d'aspirine augmenterait la résistance de l'estomac aux dommages induits par d'autres AINS ou autre topique irritant (53).

Il a été montré qu'après deux jours de traitement par aspirine, ce phénomène d'adaptation se traduit par la diminution de l'adhérence des polynucléaires à l'endothélium vasculaire et de la formation de leucotriènes B₄. Par ailleurs, on note une augmentation des capacités de régénération épithéliale, dépendant du facteur EGF (56).

La toxicité gastro-intestinale survient à partir de très faibles doses d'aspirine comme l'a révélé une étude où la prise de 10 mg/jour d'aspirine pendant 3 mois chez des volontaires sains entraînait une baisse de la concentration en prostaglandines dans la muqueuse gastrique. Cette toxicité est dose-dépendante : plus la dose d'aspirine est élevée, plus il y aura une augmentation d'effets indésirables digestifs (57).

Cependant certains facteurs, associés à l'aspirine, peuvent intensifier ses effets irritants sur la muqueuse digestive. Ces facteurs de risque liés à la prise d'aspirine sont la dose de principe actif, la galénique, l'âge du patient, la polymédication.

Entre 70 et 325 mg, le risque hémorragique digestif est sensiblement identique. Des études montrent que la forme gastro-résistante faible dose entraîne moins de lésions au niveau endoscopique et pas de différence entre les formes quant au risque hémorragique (52).

L'âge n'aurait pas d'influence quant au nombre de lésions et au risque de saignement (52). Cependant, une récente étude a montré, auprès de patients ayant un traitement chronique par aspirine, l'influence de l'âge sur le risque hémorragique. En effet, à partir de 75 ans, le risque de saignements majeurs est plus élevé que dans la population jeune et peut être potentiellement invalidant voire fatal (58).

Chez les personnes polymédiquées, le risque hémorragique peut être augmenté avec une prescription associée à d'autres classes médicamenteuses (anticoagulants et autres anti-agrégants plaquettaires, AINS, corticoïdes, ISRS) (52) (59).

C. K. Choi a montré que l'association aspirine gastro-résistante et Clopidogrel augmente de manière significative l'incidence de lésions de la muqueuse gastro-duodénale (telles que ulcères, hémorragies) avec un taux lésions de 57,7% pour le groupe prenant aspirine et Clopidogrel et 42,9% pour celui prenant l'aspirine seule ($p=0,012$) (60).

2. Intérêt de la forme gastro-résistante

L'importance de la galénique est à considérer pour atténuer voire faire disparaître la toxicité digestive observée avec l'aspirine.

Les techniques de mise en forme des médicaments vont permettre de modifier la libération des principes actifs dans l'organisme. Les comprimés d'Aspirine protect® sont composés d'un enrobage dit gastro-résistant. Cet enrobage contient des excipients qui vont résister aux sécrétions acides de l'estomac mais qui vont se dissoudre dans un pH plus basique comme celui de l'intestin. Le principe actif, l'acide acétylsalicylique, est ainsi protégé et n'est libéré que dans l'intestin. La muqueuse gastrique, quant à elle, est préservée des effets toxiques topiques de l'aspirine.

Cependant plusieurs études se contredisent vis-à-vis de la protection apportée par cet enrobage lors de complications hémorragiques.

Dans certains cas, l'enrobage gastro-résistant ne réduirait pas le risque de saignement ou de perforation. Dans une étude cas-témoins, on observe que le risque de saignements gastro-intestinaux est quasiment identique entre l'aspirine faible dose gastro-résistante (RR 2,7) et non gastro-résistante (RR 2,6) (61).

De Abajo, rajoute à cette hypothèse, que les deux premiers de mois de traitement par aspirine (primoprescription ou non) serait la période la plus à risque de complications gastro-intestinales (62).

D'après une étude de Dammann où l'on compare la tolérance gastroduodénale de l'aspirine à libération immédiate (LI) à de l'aspirine gastro-résistante (GR), on observe que l'aspirine gastro-résistante apporte une protection quasi complète quant à la formation de lésions gastroduodénales (aspirine LI $6,35 \pm 4,10$ vs. aspirine GR $2,00 \pm 2,02$, $p = 0.0004$) (63).

Cole confirme en comparant 2 galéniques d'aspirine (simple et gastro-résistante) dosées à 300 mg. L'aspirine gastro-résistante 300 mg entraîne significativement moins d'érosions que l'aspirine non gastro-résistante 300 mg ($p = 0,003$ comparé à aspirine non GR 300 mg) malgré l'inhibition de synthèse des prostaglandines PGE2.

Ces méthodes endoscopiques révèlent que, grâce à son enrobage gastro-résistant, l'aspirine provoque moins de lésions gastro-intestinales (chez une population jeune et en bonne santé) (64).

Les lésions endoscopiques induites par l'aspirine à faible dose n'ont pas toujours de retentissement clinique. Ces lésions sont principalement asymptomatiques. Une autre étude a évoqué que la prise d'aspirine est un facteur de risque indépendant d'hémorragies digestives hautes (52).

L'étude de Darius Von Harald est une des premières à avoir évalué la tolérance gastro-intestinale de l'Aspirine protect® au niveau clinique, endoscopique et épidémiologique. Pendant plus de 2 ans, 2 739 patients, entre 23 et 97 ans, souffrant d'une pathologie cardiovasculaire ont été suivis. Un groupe a pris de l'Aspirine protect® 100 mg et l'autre groupe a pris de l'aspirine pendant 30 mois et a transféré vers de l'Aspirine protect® 100 mg au cours de l'étude.

Plusieurs symptômes gastro-intestinaux étaient relevés en début, milieu et fin d'étude tels que les brûlures d'estomac, les ballonnements, les nausées, les vomissements, les maux d'estomac, la présence de selles noires.

Pour chaque symptôme, on a observé que la proportion de patients souffrant de ces troubles diminuait au cours du temps. Au départ, 42% des patients souffraient de ballonnements. Au bout de 3 mois, 23,5% et après deux ans, 17,9%. Concernant les brûlures d'estomac, on a noté une diminution de 72% entre le début et la fin de l'étude. De plus, la proportion de patients sans symptômes a augmenté au cours des 2 années initialement à 38,1% à 68,2%.

Ainsi, en prise quotidienne, la forme gastro-résistante apporte une bonne tolérance gastro-intestinale.

De plus, la préparation entérique a fait bénéficier aux patients présentant des brûlures d'estomac, une amélioration de 50% de leur symptomatologie. Ce résultat si marqué témoigne d'un mécanisme de réparation des tissus possiblement grâce à la forme entérique.

L'Aspirine protect® offre une bonne tolérance digestive avec une utilisation à long terme et apparaît comme une alternative de traitement pour les patients présentant des troubles intestinaux sous aspirine sans enrobage gastro-résistant (65).

Ces différences entre les auteurs pourraient s'expliquer par les différences interindividuelles entre les patients (pharmacocinétique, génétique, ...). Toutefois, il existe des solutions pour limiter cette toxicité.

3. Palier aux effets indésirables digestifs

Selon le terrain physiopathologique du patient, la galénique de l'aspirine ne suffit pas toujours pour éviter l'apparition d'effets indésirables digestifs.

Il existe des stratégies pour diminuer ces effets indésirables par l'addition de molécules visant à réduire l'acidité stomacale. Un pH trop acide peut aggraver l'importance et l'apparition de lésions au sein de la muqueuse gastrique. Une infection bactérienne peut également intensifier la toxicité digestive de l'aspirine.

- Éradication d'*Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est une bactérie responsable d'ulcères gastro-duodénaux. Cette bactérie agit en colonisant l'antrum et provoque une inflammation par effet cytotoxique direct et une augmentation de la sécrétion acide par stimulation de la sécrétion de gastrine. Cela aboutit à une fragilisation de la muqueuse qui peut alors se léser³.

Cette bactérie est présente dans 90% des cas d'ulcères. Son éradication fait passer le risque de récurrence d'ulcère dans l'année de 60% à 5% (66).

L'ulcère est la perte de substance de la muqueuse gastrique ou intestinale.

En France, 60 000 à 80 000 nouveaux cas d'ulcères duodénaux sont recensés par an. L'ulcère gastrique est quatre fois plus rare que l'ulcère duodénal (66).

H. pylori est considéré comme un facteur de risque de complications gastroduodénales. Sa présence multiplie par cinq le risque d'hémorragie digestive chez les patients sous aspirine à faible dose. De plus, l'action anti-agrégante de l'aspirine à faible dose peut contribuer à révéler par saignement des lésions ulcérées préexistantes induites par *H. pylori* (52).

Plusieurs auteurs recommandent d'éradiquer *H. pylori* avant la mise en place d'un traitement au long cours par aspirine pour les patients à risques (52).

³ Rachel LEGERON, UE OFF4 Système digestif, Médicaments des voies digestives, 2014. Université de Bordeaux.

- Inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les IPP font partie des médicaments les plus consommés en France. En 2013, l'Oméprazole, chef de file des IPP, est le 4^{ème} générique le plus vendu en officine avec 20 millions de boîtes (67).

Les IPP inhibent sélectivement la pompe H⁺/K⁺ ATPase (ou pompe à protons) située au niveau des cellules pariétales de l'estomac. Cette pompe permet la sécrétion d'ions H⁺ dans la lumière gastrique pour acidifier le milieu.

Les IPP ont une action anti-sécrétoire et permettent, en inhibant la libération d'ions H⁺, de diminuer le pH gastrique. Les IPP se lient de manière covalente à une sous-unité de la pompe. Cette liaison irréversible permet une à deux prises par jour.

Dans une étude endoscopique, la prise d'un traitement par IPP notamment Esoméprazole (quel que soit le dosage, 40 et 20 mg) réduit la survenue d'ulcère chez des patients à risque prenant de l'aspirine faible dose (Incidence cumulée d'ulcère : Esoméprazole 40 : 1,5%, Esoméprazole 20 : 1,1%, Placebo : 7,4% (p < 0,0001 VS placebo) (68).

Dans sa méta-analyse, Lanos met en évidence le risque augmenté de saignements gastro-intestinaux lors de la prise d'aspirine faible dose. Cependant, la prise d'IPP permet de diminuer le risque de saignement gastro-intestinal de 50 à 70% (69).

Ce pourcentage de risque est estimé à la hausse dans l'étude de Linxin Li qui évalue chez des patients ayant une co-prescription d'un IPP à un traitement antiplaquettaire sur le long terme, une réduction entre 70 à 90% de saignements hauts gastro-intestinaux (58).

La co-prescription d'un gastroprotecteur lors d'un traitement par aspirine à faible dose n'est pas recommandée, car en effet, il n'a pas été démontré d'efficacité de l'IPP dans cette indication (70).

Cependant, la co-prescription d'un gastroprotecteur avec un AINS se justifie dans certaines situations :

- pour les patients de plus de 65 ans
- en cas d'antécédent d'ulcères gastriques ou duodénaux
- en cas de présence d'antiagrégants plaquettaires, dont l'aspirine à faible dose ou le Plavix®, et/ou un anticoagulant et/ou un corticoïde (70).

- Misoprostol

Le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E1 et peut être prescrit dans le cadre de la prévention des complications digestives liées à l'aspirine (52).

On le retrouve dans la spécialité Cytotec® 200 µg, indiquée en traitement de l'ulcère gastrique et duodénale, et en traitement préventif et curatif des lésions induites par traitement par AINS. Sa posologie peut aller de 400 à 800 µg/jour selon l'indication et la tolérance (possibilité d'apparition de diarrhées à fortes doses).

Cette molécule posséderait deux propriétés antisécrétoire et cytoprotective. L'action antisécrétoire s'exerce sur la sécrétion spontanée diurne ou nocturne et sur la sécrétion stimulée par différents facteurs (l'histamine, la pentagastrine, un repas protéique ou le café). L'action cytoprotectrice a été évaluée chez l'animal et chez l'homme, montrant une protection, notamment, vis-à-vis de l'aspirine.

NB : Cependant, dû à un important mésusage en gynécologie, le laboratoire a décidé de retirer le Cytotec du marché, début mars 2018.

A noter que le misoprostol existe sous forme d'association avec un AINS, le diclofénac, sous le nom d'Artotec®. Il est utilisé pour traiter les douleurs rhumatismales chez des patients à risque.

On le retrouve aussi dans la spécialité Gymiso® associé à la mifépristone qui indiquée dans l'interruption volontaire de grossesse. Le misoprostol, ici, permet de contracter les fibres musculaires lisses du myomètre et un relâchement du col utérin.

II. Étude Medic'Am et étude CEPTA

A. **Étude Medic'Am : Analyse des données de remboursement et du nombre de boîtes remboursées pour les spécialités Kardégic® et Aspirine protect® entre 2001 et 2016**

1. Contexte et objectifs de l'étude

En France, depuis 1989, Kardégic® 300 mg est la spécialité indiquée en cardiologie, contenant de l'aspirine faible dose. Le dosage à 160 mg obtiendra son AMM l'année suivante. Ce n'est qu'à la fin des années 90 que sera commercialisé le plus petit dosage de Kardégic à 75 mg. Cette spécialité se présente sous la forme de sachet contenant une poudre pour solution buvable.

En avril 2014, une nouvelle galénique d'aspirine faible dose, sous le nom d'Aspirine protect®, est sortie sur le marché. Indiquée en cardiologie, cette présentation d'aspirine, dosée à 100 mg, est formulée en comprimé gastro-résistant. Par correspondance de dose, l'inhibition de l'agrégation est semblable entre l'Aspirine protect® 100 mg et Kardégic® 75 mg.

L'objectif de cette étude est de commenter, pour les différents dosages de Kardégic®, l'évolution du nombre de boîtes vendues et du coût engendré pour l'Assurance Maladie. On évaluera aussi l'impact de l'arrivée d'Aspirine Protect® sur le marché des antiagrégants plaquettaires et des conséquences sur les ventes de Kardégic®.

2. Méthodes

L'Assurance Maladie met à disposition des statistiques et des publications auprès du grand public sur son site internet (www.ameli.fr). Elle possède une base de données, nommée Medic'Am, qui répertorie les données mensuelles et annuelles des médicaments remboursés par l'Assurance Maladie. Ces informations couvrent la période allant de 2001 jusqu'en 2017. Les fichiers présentent pour chaque médicament, par code CIP, les informations suivantes :

- la base de remboursement (montant soumis au remboursement)
- le montant remboursé
- le dénombrement (nombre de boîtes remboursées)
- la base de remboursement des prescripteurs de ville
- la base de remboursement des autres prescripteurs

Medic'Am porte sur les soins de ville. Ainsi, seules les délivrances des pharmacies de ville (y compris les pharmacies mutualistes) sont prises en compte.

Les médicaments délivrés à des patients hospitaliers et ceux rétrocédés ne sont pas inclus.

On distingue deux périodes pour l'analyse des données :

- Les informations rapportées de 2001 à 2012 classent les données du régime général, hors sections locales mutualistes, en France métropolitaine.
- A partir de 2012, les informations rassemblent les données provenant de tous les régimes de l'Assurance maladie en France et dans les DOM-TOM.

Afin de répondre à nos objectifs, nous avons recueilli, à partir des données de Medic'Am, le montant remboursé par l'Assurance maladie (Annexe 1) et le nombre de boîtes vendues par an (Annexe 2). Nous avons étudié l'évolution de ces deux paramètres pour les spécialités Kardégic 75 mg, 160 mg et 300 mg et Aspirine protect entre 2001 et 2016.

3. Résultats

Entre 2001 et 2011, le Kardégic® est le seul représentant d'aspirine faible dose sur le marché des antiagrégants plaquettaires. Par rapport aux autres dosages, on note que le dosage à 75 mg domine le marché, sur cette décennie, avec en moyenne 10 211 541 boîtes vendues par an ainsi qu'une constante croissance de ses ventes sur cette période. En 2011, cette quantité s'élève à 15 249 150 de boîtes remboursées.

A partir de 2005, le nombre de boîtes vendues augmente d'environ 900 000 unités d'une année sur l'autre. On note notamment en 2006, une hausse de 1 052 584 par rapport à l'année précédente, ainsi qu'une hausse de 1 220 653 boîtes entre 2009 et 2010.

Le dosage à 160 mg arrive en 2^{ème} place avec une moyenne d'environ 5 436 000 boîtes vendues par an durant cette période. En dix ans, on note une évolution assez linéaire de cette spécialité malgré une légère hausse des ventes de 2009 à 2011.

Le Kardégic® 300 mg est le dosage le moins délivré par rapport aux autres dosages. On observe une décroissance des ventes d'environ 68% entre 2001 et 2011.

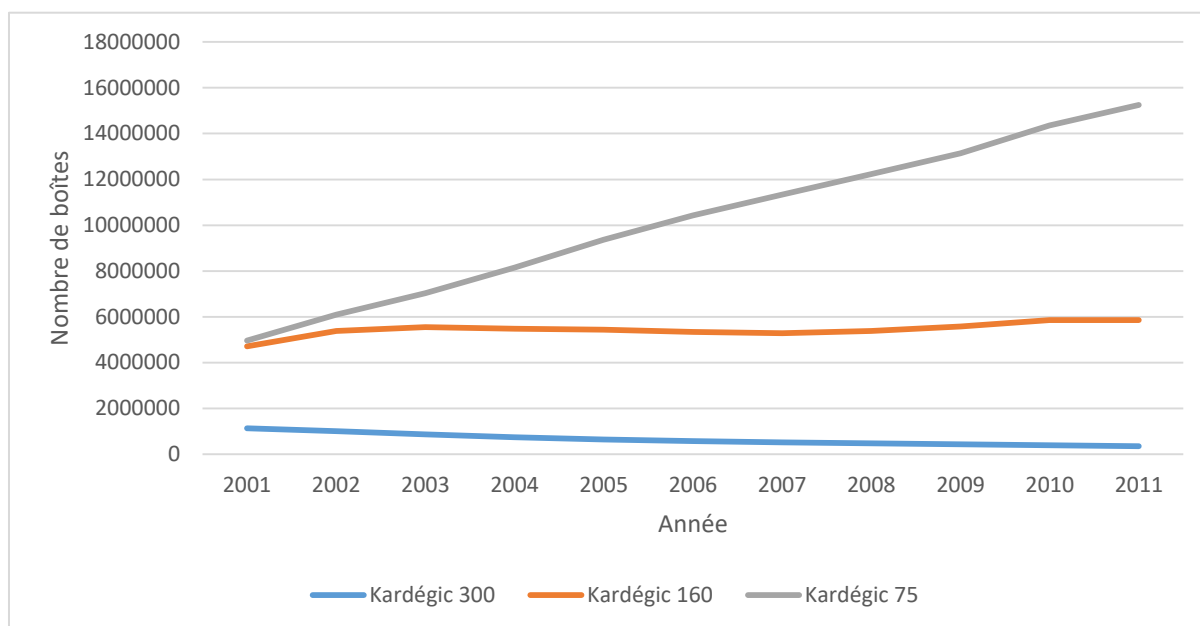


Figure 13 : Graphe représentant l'évolution du nombre de boîtes remboursées entre 2001 et 2011 pour les trois dosages de Kardégic®

Entre 2012 et 2016, on observe encore les mêmes tendances de vente pour les différents dosages de Kardégic®.

L'évolution du Kardégic® 160 mg décroît lentement avec une diminution d'en moyenne 280 000 boîtes par an sur cette période.

Le Kardégic® 300 mg est moins utilisé avec 286 127 boîtes vendues en 2016.

Le Kardégic® 75 mg reste la spécialité la plus délivrée avec un pic de 27 658 041 de boîtes vendues en 2015. Cependant, on note une baisse globale du montant remboursé de Kardégic® 75 en 2015, qui passe de 71 371 934 € en 2014 à 53 813 217 € l'année suivante, alors que les ventes sont au maximum de leur évolution.

Cette cassure s'observe également pour le Kardégic® 160 mg.

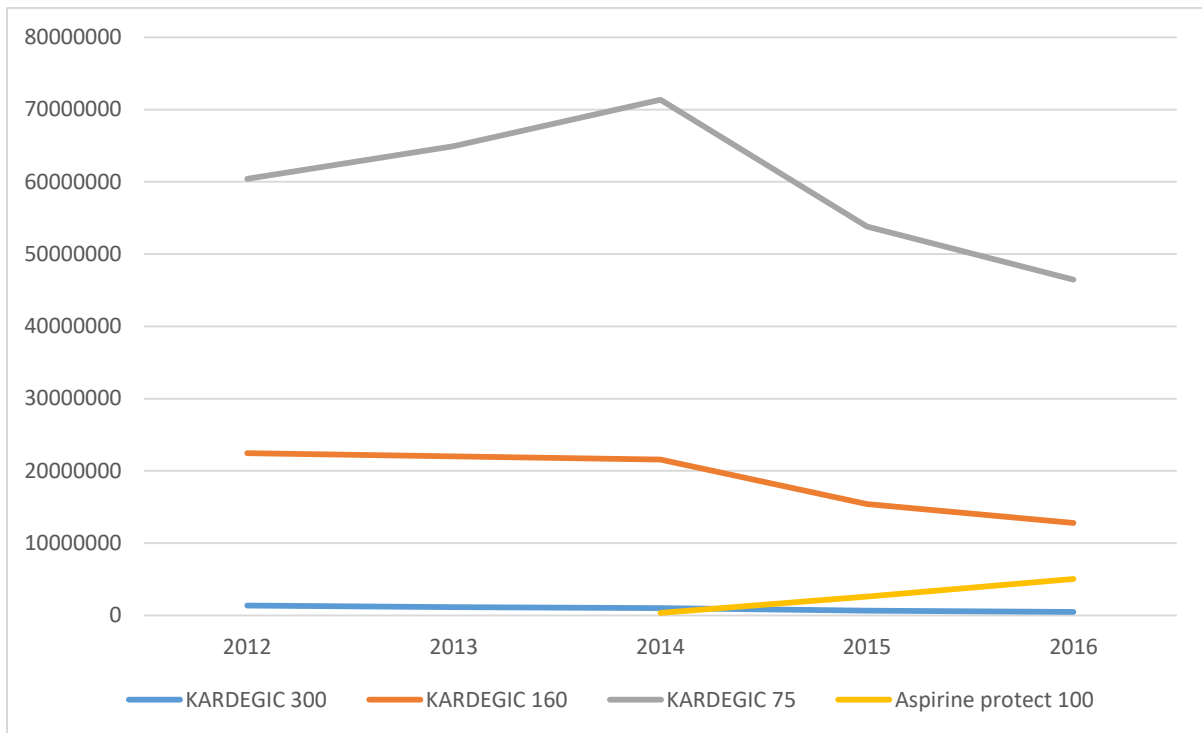


Figure 14 : Graphe représentant le montant remboursé entre 2012 et 2016 pour Kardégic® et Aspirin protect®

L'Aspirine protect® est commercialisée en juin 2014. Entre 2015 et 2016, les ventes ont plus que doublé pour atteindre 3 342 006 boîtes remboursées en 2016.

Il faudra une année à l'Aspirine protect® pour prendre la 3^{ème} place des ventes d'aspirine faible dose, détrônant ainsi le Kardégic® 300 mg.

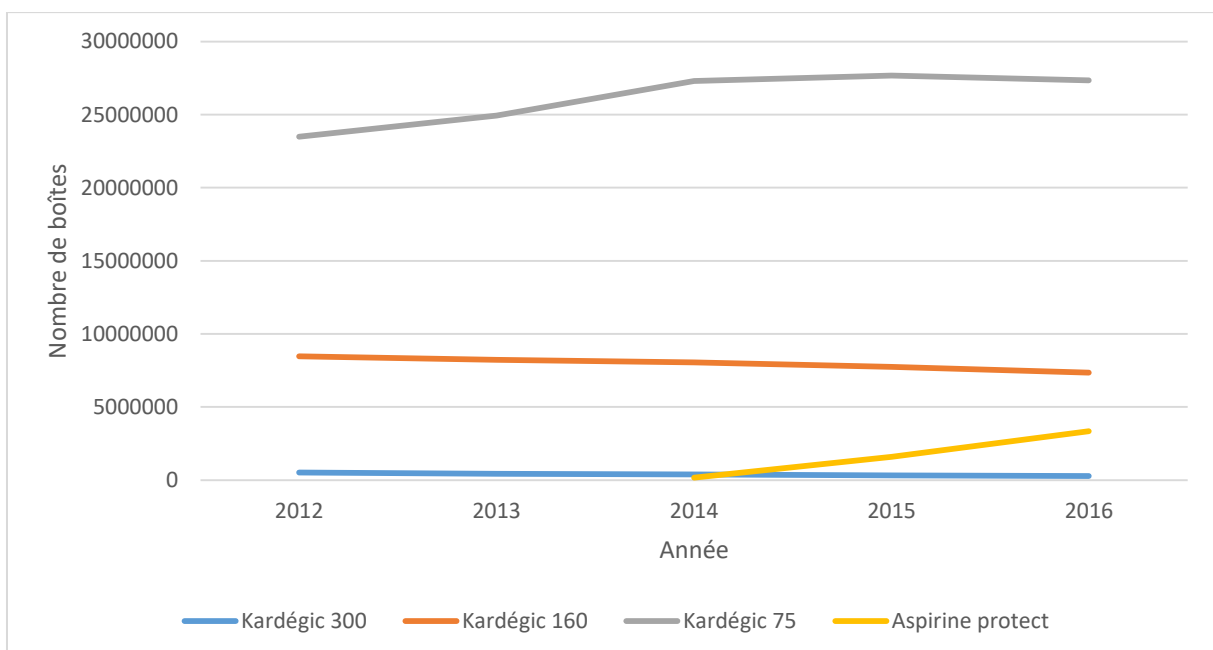


Figure 15 : Graphe représentant le nombre de boîtes remboursées entre 2012 et 2016 pour Kardégic® et Aspirine protect®

4. Discussion

Le dosage à 75 mg est le plus utilisé en cardiovasculaire notamment en prévention secondaire dans le cadre d'un traitement chronique. En effet, c'est la dose qui permet une bonne action antiagrégante et une moindre toxicité gastro-intestinale.

Les dosages à 160 et 300 mg peuvent être indiqués, quant à eux, dans les situations d'urgence puis par la suite en traitement d'entretien. Ces dosages sont également indiqués en neurologie (post-AVC). (71)

L'arrivée d'Aspirine protect[®] sur le marché des antiagrégants plaquettaires n'a pas eu de retentissement sur la prescription et la délivrance de Kardégic[®], en particulier sur le dosage à 75 mg qui maintient ses ventes. L'évolution des ventes de l'Aspirine protect[®] correspondrait plutôt à des primo-prescriptions établies pour de nouveaux patients et non pas à des changements de galénique du sachet vers le comprimé.

Toutefois, il y a peut-être eu un manque d'information sur l'arrivée de cette spécialité et que, chez les patients sous Kardégic[®], la possibilité de passer d'une forme galénique à l'autre n'a pas pu être évoquée.

Nous avons noté une baisse du montant remboursé de Kardégic[®] 75 mg en 2015 s'élevant à plus de 17 millions d'euros par rapport à l'année précédente. Ce résultat s'explique par le changement de prix de ce médicament qui était de 1,93 € (PPHT) en 2014 et qui est passé à 1,63€ (PPHT) en 2015.

On constate que le nombre de patients sous aspirine faible dose augmente chaque année.

En effet, une prévention médicamenteuse (notamment par aspirine faible dose) est mise en place pour éviter de nouveaux accidents thrombotiques. On observe que l'espérance de vie de la population française augmente grâce aux thérapies et habitudes de vie, ce qui fait qu'en France métropolitaine, 25,1% de la population a entre 60 ans et plus (en 2016). (72)

De plus, il existe des campagnes de santé publique qui vont informer, former et faire de l'éducation de la santé. Pour les maladies cardiovasculaires, on retrouve des actions menées, en particulier, sur les facteurs de risque comme le tabagisme. En 2002, le Programme national de réduction des risques cardio-vasculaires est annoncé.

En parallèle, des associations comme la Fédération française de cardiologie et l'association Alliance du cœur ont un rôle d'information et d'écoute auprès des patients. Cette dernière, organise des « journées du cœur » dans plusieurs villes de France qui permettent d'en savoir plus autour d'un thème touchant le cœur par le biais de conférences animées par des professionnels de santé (en 2017, le thème était « le cœur et le sport »).

Ces plans et initiatives associatives permettent d'améliorer la prise en charge et de mieux comprendre sa maladie. Cependant, il n'y a pas de données indiquant qu'ils influent sur la prescription et la consommation d'aspirine.

Nous n'avons pas pu comparer nos résultats avec d'autres travaux. Aucune étude n'a été trouvée concernant l'analyse des ventes de spécialités présentant des galéniques différentes pour un même principe actif. Ces études doivent être menées par les laboratoires et dont les résultats restent confidentiels.

Toutefois, même si cela se révèle difficile à mettre en œuvre, il serait intéressant de déterminer quelle est la quantité réelle de boîtes de Kardégic® et d'Aspirine protect® consommées. Lors de renouvellement d'ordonnance, certains patients ne prennent pas tous leurs traitements parce qu'ils disent avoir une à deux boîtes d'avance à leur domicile. De ce fait, les chiffres rapportés par Medic'Am reflète bien un nombre de boîte vendues et non celui de boîtes consommées. Ce paramètre permettrait de mesurer l'observance à l'aspirine faible dose sous deux galéniques différentes et de connaître le coût engendré par le gaspillage de boîtes vendues et non utilisées.

5. Conclusion

L'arrivée de l'Aspirine protect® sur le marché des antiagrégants plaquettaires n'a pas eu, à ce jour, d'impact significatif sur la prescription et délivrance des autres spécialités contenant de l'aspirine faible dose.

Kardégic® 75 mg reste actuellement le leader des ventes d'aspirine faible dose.

B. Étude CEPTA : Switch Kardégic® vers Aspirine protect®, acceptabilité de la galénique et ses raisons

1. Contexte et objectifs de l'étude

Les antiagrégants plaquettaires, et notamment l'aspirine, font partie de l'arsenal thérapeutique de la prévention des pathologies cardiovasculaires. L'aspirine a démontré plusieurs fois son intérêt dans la réduction de la morbi-mortalité chez les patients souffrant de ces pathologies. (73) Une bonne observance est un objectif de santé publique permettant de diminuer le risque d'accidents cardiovasculaires et de récidives.

De plus, elle est un enjeu du point de vue économique. Une mauvaise observance peut entraîner des dépenses de santé engagées, des décisions thérapeutiques non suivies, des hospitalisations qui auraient pu être évitées si le traitement avait été respecté, ainsi que du gaspillage avec des médicaments achetés et non consommés, etc... (74)

Il existe plusieurs éléments pouvant être à l'origine d'un défaut d'observance. La forme galénique peut être un facteur de non observance. Le goût, la taille, la praticité d'utilisation du médicament sont des critères qui peuvent gêner son administration.

Suite à des remarques de patients traités par aspirine faible dosage en poudre, concernant le caractère peu pratique de la forme galénique, nous avons cherché à effectuer un état des lieux de l'acceptabilité de la forme sachet et de déterminer les raisons pour lesquelles les patients souhaitent ou non changer de galénique.

Nous essayerons de voir s'il est possible de mettre en lien un profil de patient et une forme galénique donnée par rapport aux données récoltées pour les patients souhaitant faire, ou non, le switch Kardégic[®] – Aspirine protect[®].

2. Méthodes

Entre mai 2015 et août 2016, 338 patients du service ont été investigués.

Parmi eux, 59,5% soit 201 patients, étaient traités par un des dosages de Kardégic (75 ou 160mg) et ont donc pu être inclus dans l'étude et interrogés.

A l'aide d'un questionnaire posé au patient (Annexe 3), les caractéristiques personnelles ainsi que les habitudes dans la gestion des médicaments ont été colligés. Pour cette étude, sept caractéristiques vont être renseignées :

- Genre
- Classe d'âge
- Activité professionnelle
- Gestion des médicaments
- Nombre d'unité de prise par jour (tout traitement confondu)
- Organisation par l'utilisation pilulier
- Niveau d'observance

En fin d'entretien, il a été expliqué l'existence d'une forme d'aspirine faible dose sous forme de comprimé au patient. Il leur a été demandé s'il serait intéressé de faire un switch, c'est-à-dire de remplacer leur Kardégic[®] par de l'Aspirine protect[®].

Les raisons d'acceptation et de refus du switch par Aspirine protect[®] ont été répertoriés.

- ***Caractéristiques de la population incluse***

L'âge moyen des patients était de 62 ans (médiane : 62, extrême : 31-86 ans).

Le sex ratio homme/femme était de 3,6 avec 78,1% d'hommes (n=157).

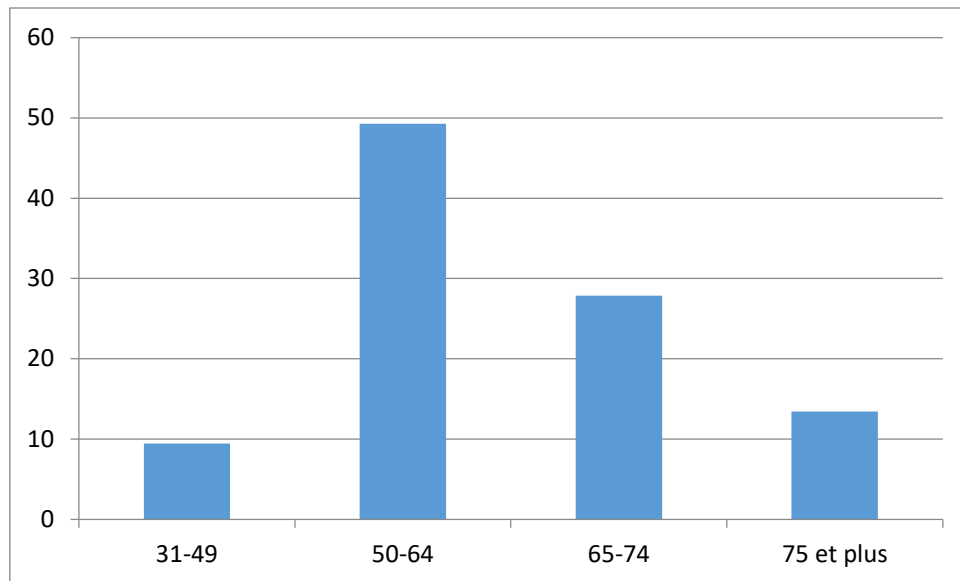


Figure 16 : Classes d'âges en pourcentage (%)

54,2% (n=109) étaient retraités, 20,9% (n=42) étaient actifs, 14,4% (n=31) étaient en arrêt de travail ou en invalidité et 9,5% (n=19) étaient sans emploi.

Les principaux motifs d'hospitalisation de ces patients étaient :

- L'AVC et l'AIT dans 51,3% des cas (n=99)
- l'IDM dans 33,7% des cas (n=70)
- l'AOMI (6,4%, n=12)
- une prévention primaire (12%, n=8)

- **Caractéristiques des traitements**

Le nombre moyen de médicaments par jour étaient de 7 (médiane = 6 ; extrême = 1-21). Le nombre moyen d'unités de prise par jour était de 8 (médiane = 7 ; extrême = 1-21)

47,8% (n=96) des patients utilisaient un pilulier pour la gestion quotidienne de leurs médicaments et 81,6% (n=164) avaient une part active dans la gestion de leurs médicaments.

3. Résultats

Après explication de l'existence d'une forme galénique comprimé d'aspirine faible dose, 63,7% des patients (n=128) ont demandé à switcher leur Kardégic® pour l'Aspirine protect®.

- **Raisons d'acceptation et de refus du switch**

Les personnes souhaitant switcher évoquent très majoritairement, à 96,9%, le caractère plus pratique de la forme comprimé (Tableau 3). Cette praticité est associée à des idées de

discrétion, de galénique, de facilité, d'absence de goût et d'une insertion dans le pilulier plus aisée.

Être habitué à son médicament ou ne pas changer ses habitudes sont les principales raisons que les patients, ne souhaitant pas switcher, ont mentionné à hauteur de 63%.

Pour 15,1% des personnes interrogées, cela leur permet également de boire de l'eau ou de changer de la forme comprimé par rapport au reste de leurs traitements.

| | Acceptation | | Non-acceptation | |
|---|-------------|------|-----------------|-----|
| | n=128 | % | n=73 | % |
| Plus pratique | 124 | 96,9 | - | - |
| Plus vite pris | 2 | 1,5 | - | - |
| Changer les habitudes | 2 | 1,6 | - | - |
| Ne gêne pas/C'est une habitude | - | - | 46 | 63 |
| Permet de boire un verre d'eau | - | - | 8 | 11 |
| Pense le Kardégic® efficace/plus efficace | - | - | 2 | 2,7 |
| N'aime pas l'aspirine | - | - | 1 | 1,4 |
| Kardégic® = super médicament/simplicité | - | - | 7 | 9,6 |
| Ne pas changer la prescription initiale | - | - | 2 | 2,7 |
| Différencie mieux/déjà trop de comprimés | - | - | 3 | 4,1 |
| Problèmes de compréhension | - | - | 4 | 5,5 |

Tableau 3 : Raisons d'acceptation et de refus du switch par Aspirine protect®

- **Caractéristiques des patients ayant accepté le switch par Aspirine protect®**

Les patients demandant à changer de galénique avaient davantage tendance à gérer personnellement leurs médicaments (65,9% vs 54,1%, p=0,17).

Il existe également une tendance liée à l'âge et au nombre d'unités de prise de médicaments par jour. La classe des moins de 50 ans est plus enclin (79% pour) à demander le switch alors que dans la classe d'âge 75 ans et plus, ils sont autant à le souhaiter qu'à le refuser. Entre 50 et 75 ans, ils sont 2/3 à le demander.

Si on compare les personnes en activité professionnelle au reste des patients, 76,2 % contre 60,4% demandent à switcher (p=0,058). Ces chiffres sont respectivement de 66,9% contre 54% (p=0,10) si on groupe ensemble les actifs et retraités versus les arrêts de travail/invalidité/chômage.

Cette décision n'est, par contre, pas en lien avec la détention d'un pilulier (61,9% versus 65,6%, p=0,58) (Tableau 4).

| | oui | | non | | p |
|-------------------------------------|------|-----|------|----|------|
| | % | n | % | n | |
| Genre | | | | | |
| Femme | 68.2 | 30 | 31.8 | 14 | 0.48 |
| Homme | 62.4 | 98 | 37.6 | 59 | |
| Classe d'âge | | | | | |
| 31-49 | 79 | 15 | 21 | 4 | 0.18 |
| 50-64 | 63.6 | 63 | 36.4 | 36 | |
| 65-86 | 66.1 | 37 | 33.9 | 19 | |
| ≥75 | 48.1 | 13 | 51.9 | 14 | |
| Activité | | | | | |
| Actif | 76.2 | 32 | 23.8 | 10 | 0.12 |
| Retraité | 63.3 | 69 | 36.7 | 40 | |
| Non actif | 54 | 27 | 46 | 23 | |
| Gestion des médicaments | | | | | |
| Personnel | 65.9 | 108 | 34.1 | 56 | 0.17 |
| Tiers | 54.1 | 20 | 45.9 | 17 | |
| Pilulier | | | | | |
| Oui | 61.9 | 65 | 38.1 | 40 | 0.58 |
| Non | 65.6 | 63 | 34.4 | 33 | |
| Nombre d'unité de prise/jour | | | | | |
| [0-3] | 56.7 | 17 | 43.3 | 13 | 0.18 |
| [3-6[| 70.9 | 39 | 29.1 | 16 | |
| [6-10[| 58.3 | 28 | 41.2 | 20 | |
| [10-20] | 64.2 | 43 | 36.8 | 36 | |

Tableau 4 : Caractéristiques de la population souhaitant switcher

4. Discussion

Selon une étude menée par l'IPSOS, les comprimés à avaler sont une forme galénique plus agréable à prendre (61%) et moins désagréable (18%) que les sachets effervescents (53%) (33%). (75)

Le quotidien et le rythme de vie vont impacter sur la manière de prendre les médicaments. Le caractère pratique de la forme comprimé prédomine et est largement choisis par les patients de moins de 50 ans, et ceux en activité professionnelle.

Nous avons mis en évidence le manque de praticité du sachet par rapport au comprimé, observation confirmée par les travaux de B. Rimlinger sur l'évaluation de l'observance de l'aspirine sous forme sachet par rapport à l'ensemble du traitement, qui explique l'ouverture difficile et la taille encombrante du sachet (76).

Ce résultat est également appuyé par les travaux d' A. Lun et de D. Rouvière qui recensent plusieurs avis de médecins généralistes sur l'observance des antiagrégants plaquettaires en

traitement chronique. La praticité du sachet est remise en cause. En effet, sa manipulation peut s'avérer fastidieuse notamment si le patient souffre d'une paralysie post-AVC ou d'un manque de précision pour des gestes fins. De plus, certains médecins prescrivent un dosage plus élevé à leur patient pour être sûrs que celui-ci absorbe une quantité correcte de médicament, à cause de la perte en produit engendrée par une manipulation difficile du sachet (74).

Cependant, pour les patients ne souhaitant pas switcher et rester sur une forme sachet, les caractères habituel et quotidien de cette prise sont bien ancrés. Nos données sont en accord avec les travaux précédents où l'échantillon de l'étude donnait un point positif, à hauteur de 27%, au Kardégic[®], pour la caractéristique d'habitude (76).

De plus, certains praticiens trouvent la forme sachet plus facile à associer avec un traitement lourd suivi en parallèle, souvent constitué de plusieurs prises de comprimés (74).

La forme galénique de l'Aspirine protect[®] trouve tout son intérêt par rapport au Kardégic[®] pour les patients utilisant un pilulier ou dans la PDA. Il est impossible de faire entrer un sachet dans la plupart des piluliers à moins de le rouler ou de le plier. Cette observation est soutenue par le travail d' A. Lun et de D. Rouvière dans lequel un médecin précise que le sachet n'est pas réuni avec le reste du traitement contenu dans le pilulier. Le patient prend les médicaments disposés dans son pilulier mais il y a alors un risque qu'il oublie de prendre le sachet (73).

Néanmoins, la forme sachet sera avantagée pour les patients souffrant de troubles de la déglutition, le comprimé gastro-résistant ne pouvant être broyé.

A l'heure actuelle, peu de travaux ont été réalisés sur l'acceptabilité d'une forme galénique et des raisons qui en découlent.

Toutefois, cette étude a été effectuée sur une population particulière, à savoir des patients d'un service de cardiologie. De plus, même si la quantité de caractéristiques pour les personnes souhaitant switcher n'est pas exhaustive, les composantes psychologiques des patients n'ont pas été étudiées dans cette étude et pourraient être approfondies dans de prochains travaux.

5. Conclusion

Concernant l'aspirine faible dose, la forme sachet et la forme comprimé sont deux galéniques qui trouvent leur intérêt auprès des patients.

Cependant, les patients de moins de 50 ans et ceux en activité professionnelle ont tendance à préférer la forme comprimé au sachet, de par son aspect pratique.

III. Leçons à retenir pour le pharmacien d'officine et les actions à mener au comptoir

Le domaine de la santé est en perpétuelle évolution. Grâce à la galénique et aux nouvelles technologies, de nouvelles formulations sont mises au point pour d'anciennes comme pour de nouvelles molécules.

Ces évolutions peuvent se caractériser, comme nous l'avons vu pour l'aspirine, par l'apparition d'une nouvelle forme galénique. Une même molécule peut être déclinée sous différentes formes (sirop, comprimé, poudre pour solution buvable/injectable...). Ainsi, pour une même indication, un patient aura la possibilité de choisir la galénique qu'il considère la plus confortable pour lui en termes d'administration et praticité.

Par ailleurs, les médicaments peuvent s'améliorer par leurs modalités et leur fréquence d'administration. Les traitements indiqués dans le diabète en sont un bon exemple. Pour les patients diabétiques insulino-dépendants, une injection quotidienne d'insuline retard est nécessaire pour maintenir une glycémie correcte (sans compter les administrations d'insuline rapide avant les repas).

En 2014, le laboratoire AstraZeneca sort Bydureon® (éxénatide) en stylo pré-rempli. Utilisé en association avec un traitement par antidiabétiques oraux, indiqué dans le diabète de type 2, sa composition permet de diminuer la fréquence d'administration. En effet, avec cette spécialité, l'administration devient hebdomadaire (le même jour, chaque semaine).

Une récente étude, parue en juin 2017 et menée par Kelli M.Luginbuhl, dévoile une combinaison de GLP-1 à un biopolymère qui pourrait potentiellement réduire encore le nombre d'injections. Des résultats encourageants ont été observés chez la souris et chez le singe. La durée des effets sont respectivement entre 10 et 17 jours. Ce délai serait théoriquement plus long chez l'homme et pourrait aller jusqu'à un mois permettant, de ce fait, une administration mensuelle de cette spécialité (77). Grâce aux progrès de l'ingénierie biomédicale, cette méthode ouvre la voie à la formulation d'autres types de spécialités.

Le conditionnement a son importance dans la bonne conduite d'un traitement et entre en jeu dans l'évolution d'une spécialité. On distingue le conditionnement de 1 mois (30 voire 28 unités de prise) et celui de 3 mois (90 voire 84 unités de prise) mis en place pour les spécialités utilisées en traitement chronique.

Que ce soit pour le Kardégic® ou l'Aspirine protect®, le conditionnement ne permet qu'une délivrance pour un mois de traitement. Bien souvent, les patients ont des traitements associés tels qu'antihypertenseurs, statines... qui, eux, existent en conditionnement de trois mois. De ce fait, cette situation peut être gênante pour le patient qui doit revenir à la pharmacie tous

les mois pour récupérer uniquement son antiagrégant plaquettaire. De plus, certains patients se retrouvent perdus avec leurs boîtes qui ne terminent pas en même temps et peuvent alors stocker ou manquer d'un médicament.

L'évolution des médicaments et les actions à mener au comptoir qui en découlent sont valables pour l'aspirine faible dose mais également pour toute autre nouvelle thérapeutique.

A. Évolution des médicaments : informations aux pharmaciens d'officine

Le pharmacien d'officine, comme tout autre acteur de santé, doit se tenir informé des évolutions et changements autour du médicament : nouvelle molécule arrivant sur le marché, changement de réglementation, modalité d'administration renforcée, nouvelle galénique...

Des revues telles que le *Moniteur des pharmacies*, *Quotidien du pharmacien* ou *Pharmaciens de France* permettent aux équipes officinales de connaître l'actualité de santé.

On peut également retrouver des informations sur le site de l'ANSM avec la possibilité de s'inscrire à la newsletter mensuelle « ANSM actu » ou à un abonnement. Ce dernier permet de rester informé des nouvelles informations diffusées par l'ANSM concernant des décisions de police sanitaire, retraits de produits, ruptures de stock, lettres aux prescripteurs, avis et recommandations de l'EMA, information du PRAC. On peut affiner les informations par rapport à une ou plusieurs catégories de produits (médicaments, dispositifs médicaux, médicaments dérivés du sang, produits de thérapie génique, produits cosmétiques, produits de tatouage, stupéfiants et psychotropes, vaccins...).

Cependant, bien souvent, le pharmacien découvre une nouvelle spécialité lorsque le patient présente son ordonnance.

Les laboratoires peuvent faire de la formation a posteriori sur une de leurs spécialités qui nécessite une manipulation particulière ou de nouvelles modalités d'utilisation.

Concernant la prise d'aspirine faible dose, les habitudes de prescription placent, en général, son administration au moment du repas de midi. Cet horaire n'est pas toujours adapté pour les personnes travaillant ou déjeunant à l'extérieur. En effet, cela les oblige à amener et prendre leur traitement devant leurs collègues ou dans des conditions peu commodes. Une prise du médicament à un autre moment de la journée peut être envisagée. Selon une étude, l'administration d'aspirine devrait se faire plutôt le soir. Cette prise quotidienne vespérale permettrait notamment une meilleure tolérance gastrique (78).

Cependant, les RCP du Kardégic® 75 mg et celui de l'Aspirine protect® n'indiquent pas de moment de prise précis.

B. Aborder la question de la galénique avec les patients

1. Entretien avec le patient et informations à délivrer

Le processus de communication est décrit par le schéma de Shannon. Il fait intervenir au moins deux personnes (un émetteur et un récepteur), un message, un canal sensoriel pour transmettre l'information (auditif, visuel).

On retrouve deux types de communication, verbale et non verbale. Concernant la communication verbale, l'important est de s'adapter au niveau de langage du patient (courant, familier, soutenu).

La communication non verbale est essentielle mais souvent mal maîtrisée. Elle touche l'expression émotionnelle du visage, la voix et son intensité, les mimiques, la gestuelle, le maintien et ce qui concerne l'apparence physique (style vestimentaire, coiffure, maquillage).

Pour une communication efficace, le pharmacien doit se montrer bienveillant, en essayant de garder une expression faciale ouverte et amicale face au discours du patient. Afin de délivrer une information ou un conseil, le ton de la voix doit être chaleureux avec un débit de parole adapté au patient. Ce message doit être bref et concis en utilisant des mots simples.

Quant à l'attitude générale à adopter lors de la discussion, il faut être relaxé et à l'aise. L'expression des mains et les gestes du corps doivent montrer l'ouverture et l'accueil.

Le pharmacien va pouvoir interroger le patient par le biais de questions ouvertes et fermées. Les questions ouvertes aboutissent à une réponse assez complète de la part du patient. Cette réponse va imposer une formulation de plusieurs mots. Ces questions permettent de s'intéresser à la personne interrogée et d'en savoir davantage sur son vécu et son ressenti. Elles vont relancer et entretenir la conversation, d'autant plus si le patient est de nature silencieuse ou nerveuse.

- « *Comment ça se passe avec vos médicaments ?* »
- « *Si j'ai bien compris, vous pensez que...* », « *C'est-à-dire ?* »
- « *Qu'est-ce que vous faites quand vous oubliez de prendre vos médicaments ?* »

Les questions fermées vont entraîner une réponse brève et immédiate qui peut généralement se présenter en un mot. Elles sont pratiques pour obtenir des informations précises mais empêchent de poursuivre la discussion car elles stoppent le développement. De plus, suivant leur formulation, les questions peuvent être orientées contrairement aux questions ouvertes, plus neutres.

- « *Ça se passe bien avec votre traitement ?* »
- « *Combien prenez-vous de médicaments ?* »
- « *Ça vous arrive d'oublier de prendre vos médicaments ?* »

Les représentations et les croyances de santé du patient sont essentielles pour comprendre le vécu du patient dans sa maladie. Du point de vue de la santé, les professionnels s'appuient sur des paramètres, des études scientifiques alors que le patient utilise son histoire personnelle et son expérience du médicament.

Ces deux éléments sont à considérer par le professionnel pour détecter des freins au traitement car ils peuvent être à l'origine de phénomènes de non observance.

Le pharmacien va pouvoir délivrer :

- une information (centrée sur son contenu, *ex : il existe un médicament contenant de l'aspirine faible dose et qui se présente sous forme de comprimé*),
- un conseil (centré sur l'avis du pharmacien, *ex : Si la forme sachet vous gêne, je vous propose d'en parler à votre médecin pour savoir s'il y aurait possibilité de le remplacer par une autre forme galénique.*)

Il va pouvoir aussi éduquer le patient. Dans cette situation, on sera centré sur le patient (*ex : Le sachet vous a été prescrit à midi? Et comment faites-vous pour le prendre quand vous travaillez?*).⁴

2. Faisabilité en pratique

- ***Ce que les études Medic'AM et Cepta nous ont appris***

Nous avons observé que l'aspirine, sous sa forme comprimé gastro-résistant, intéressait une majorité de la population étudiée. Cependant, une partie préfère rester sur la forme qu'ils connaissent, le sachet.

Ces résultats se sont ressentis dans les chiffres de vente de ces deux spécialités. L'Aspirine protect[®], paraissant plus pratique et plus facile d'utilisation, n'a pas dépassé le Kardégic[®] en termes de vente. L'argument d'habitude était marqué chez les patients voulant garder la forme sachet. On note aussi chez les patients, préférant le sachet, une croyance comme quoi ce médicament est d'une plus grande efficacité, notamment par la dissolution du principe actif.

Ces études nous montrent que ces deux galéniques doivent coexister au sein de l'arsenal thérapeutique et qu'il faut en tant que professionnel de santé, parler de ces deux alternatives.

⁴ Karin Martin-Latry, *Éducation thérapeutique – Vivre avec une maladie chronique/ Aider l'autre : apprendre à le connaître et à l'aider (relationnel, communication, psychologie, pédagogie)*, année 2013-2014. Université de Bordeaux.

- **Image des antiagrégants plaquettaires**

Selon une étude évaluant les connaissances des patients sur leur traitement chronique, les antidiabétiques oraux (84%), les statines (75%) et les bêtabloquants (72%) étaient les classes les plus connues. Paradoxalement, l'aspirine faisait partie des moins connues à hauteur de 55% (79).

De plus, certains patients ont une mauvaise image des antiagrégants plaquettaires. En effet, de par son mécanisme d'action, l'aspirine va « fluidifier le sang » et peut causer davantage d'hémorragies (notamment observé par l'apparition d'hématomes pour le moindre coup pour certains patients).

- **Observance traitement chronique - Conséquences de l'arrêt d'aspirine**

Selon l'OMS, l'observance se définit comme la concordance entre le comportement d'une personne (prise de médicaments, suivi d'un régime et/ou modifications du comportement) et les recommandations du soignant.

Pour le pharmacien, cela va se traduire, en particulier, par le degré de conformité entre ce qui a été pris par le patient et ce qui a été prescrit sur l'ordonnance.

Une étude menée auprès de 50 pharmacies d'officine en France a permis de quantifier l'observance en situation réelle de 132 patients sous traitement chronique notamment sous antiagrégant plaquettaire. Les résultats ont révélé que, durant la durée de l'étude, la dose totale prise de médicament s'élevait à 95%. 70% des patients prenaient correctement leurs médicaments, 20% oubliaient de prendre leurs traitements (au moins une fois par mois). Pour 8% des patients, on observait des prises surnuméraires. De plus, il a été constaté que sur la période de 28 jours, il y avait, en moyenne, au moins un « drug holiday » (période d'au moins 2 jours consécutifs sans prendre de traitement) (74) (80).

L'arrêt de prise d'aspirine peut avoir une incidence sur la survenue d'évènements cardiovasculaires. En effet, la non-observance ou l'arrêt d'un traitement par aspirine implique un pronostic inquiétant chez les patients à moyen et haut risque de coronaropathie. On note un délai de 10 jours +/- 1,9 jours entre l'arrêt de prise d'aspirine et un évènement aigu coronaire (81).

- **Entretien au comptoir et population cible**

On peut se demander s'il faut systématiquement aborder au comptoir, la présentation d'un médicament sous une nouvelle forme galénique.

Il est possible de mettre en place, au comptoir, une discussion avec le patient sur son traitement et évoquer son observance, la praticité de prise de ses médicaments et leur gestion. On peut commencer par amorcer le dialogue en demandant « *Comment ça se passe*

avec le traitement à la maison? ». Cette question générale va permettre de balayer les bons et les mauvais aspects du traitement ressentis par le patient.

Suivant la réaction du patient, on arrivera aussi à savoir s'il est dans l'acceptation de sa maladie. Cette acceptation dans la réalité aboutit aux meilleures conditions pour acquérir de nouvelles connaissances et de moyens pour gérer au mieux les traitements au quotidien, sa place en tant que malade et ses conséquences.

En effet, suite à l'annonce de sa maladie, le patient peut rentrer dans un processus d'intégration aboutissant à l'acceptation de sa maladie. Ce processus comprend différents stades : choc, déni, colère, marchandage, tristesse et acceptation. Ces stades sont de durée variable. Ce processus forme un cercle en perpétuelle évolution au cours du temps, ainsi au cours de sa vie, le patient pourra vivre plusieurs phases d'acceptation.

Le patient peut également rentrer dans un processus de distanciation où il met à distance son état de santé défectueux. Ce processus s'accompagne d'un risque d'échec du travail de deuil de sa nouvelle situation de malade. Les chances de traitement et d'observance sont limitées puisque le patient ne se considère pas comme malade.

Pour accepter de se traiter et de persévérer dans le maintien de son état de santé, il faut que le patient :

- soit persuadé d'être malade
- pense que les conséquences peuvent être graves
- pense que son traitement a un effet bénéfique
- pense que les bénéfices du traitement contrebalancent les effets secondaires potentiels⁵

Ensuite, par le biais de questions ouvertes et fermées, on pourra connaître les leviers et les freins au traitement et y apporter des solutions.

Cette discussion peut s'amorcer au moment de la présentation de l'ordonnance. Le pharmacien peut détecter des signes d'alerte indiquant un souci d'observance : une date de renouvellement dépassée par rapport à la précédente délivrance ou alors le patient ne veut pas d'un médicament car il en a encore chez lui. Ces signes sont peut-être des indications d'une prise irrégulière du traitement.

Il faudra se renseigner sur la cause : un horaire de prise gênante, le patient ne sait pas à quoi sert le médicament, l'administration est difficile, le médicament a mauvais goût, etc. Ces signes d'alerte sont l'occasion de parler de l'aspirine faible dose sous forme de comprimé car

⁵ Karin Martin-Latry, *Éducation thérapeutique – Cours d'introduction à l'ETP, année 2013-2014. Université de Bordeaux.*

la praticité de cette forme, mise en évidence dans notre étude au CEPTA, pourrait résoudre certains cas de gêne au traitement ou de mauvaise observance.

Lors de la délivrance de Kardégic[®], on peut donner l'information que ce médicament peut se présenter sous une autre forme : *Vous savez qu'il existe de l'aspirine sous forme de comprimé ?*

Ainsi, de manière rapide, le patient saura qu'il existe une autre forme. S'il ça l'intéresse, on pourra développer notre propos en parlant d'Aspirine protect[®], s'il n'est pas intéressé ou qu'il n'a pas le temps, il aura eu l'information.

Conclusion

Même si l'histoire de l'aspirine, ou acide acétylsalicylique, débute au XX^{ème} siècle, son utilisation au travers de plantes contenant des salicylates datent de l'Antiquité. Utilisée en décoctions de feuilles ou d'écorce de saule par les Égyptiens puis en tisane à base de Reine-des-prés au Moyen-Age, ce n'est qu'en 1825 qu'on réussit à isoler le principe actif nommé salicine. A la suite de réactions pour obtenir une production industrielle et une forme moins irritante pour le tube digestif, l'aspirine naît. A partir du moment où sa synthèse chimique s'est établie, l'aspirine devient une référence pour soulager les fièvres et les douleurs.

Outre ses propriétés antipyrétique et anti-inflammatoire, l'aspirine entre en jeu en prévention secondaire cardiovasculaire. A faible dose (entre 75 et 300 mg), son action antiagrégante plaquettaire permet de prévenir la survenue d'évènement thrombotique. Deux galéniques d'aspirine sont sur le marché des antiagrégants : la poudre pour solution buvable présentée en sachet et récemment, l'arrivée du comprimé gastro-résistant. Cependant, la forme sachet, qui est, en général la plus prescrite, peut ne pas convenir à tous les patients.

Grâce aux données recueillies au CEPTA à Haut-Lévêque, les raisons d'acceptabilité du sachet ont permis de dégager des freins et des leviers à l'observance selon la galénique du médicament. La forme comprimé gastro-résistant a tendance à être préférée par les patients de moins de 50 ans et ceux en activité professionnelle.

Le domaine de la santé est en constante évolution. Il devient nécessaire aux professionnels de santé de s'informer et de se former aux nouveaux médicaments, matériels et recommandations. Le pharmacien est l'intermédiaire entre le médecin et le patient. Responsable de la dispensation des médicaments et autres produits de santé, le pharmacien a également un rôle important dans l'instauration d'un dialogue avec ses patients.

L'évolution de la galénique de l'aspirine a montré qu'il était pertinent de discuter avec les patients de toute évolution de forme galénique même pour les médicaments les plus anciens afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique.

A l'heure actuelle, l'aspirine n'a pas fini de nous étonner. Son utilisation suscite un intérêt dans la prévention du cancer colorectal. En effet, selon une étude de 2015, la prise quotidienne d'aspirine faible dose entre 75 et 325 mg (pendant au moins cinq ans) permettrait de réduire l'incidence et la mortalité par cancer (82).

Annexes

ANNEXE 1

| Année | KARDEGIC 300 mg (montant remboursé en €) | KARDEGIC 160 mg (montant remboursé en €) |
|-------|--|--|
| 2001 | 2 811 166 | 11 577 920 |
| 2002 | 2 502 554 | 13 321 051 |
| 2003 | 2 162 404 | 13 777 050 |
| 2004 | 1 834 130 | 13 619 801 |
| 2005 | 1 598 249 | 13 528 401 |
| 2006 | 1 415 596 | 13 301 611 |
| 2007 | 1 265 550 | 13 160 132 |
| 2008 | 1 151 389 | 13 430 142 |
| 2009 | 1 056 867 | 14 005 061 |
| 2010 | 975 891 | 14 726 691 |
| 2011 | 874 570 | 14 753 386 |
| 2012 | 1 340 631 | 22 430 817 |
| 2013 | 1 159 720 | 21 999 011 |
| 2014 | 1 009 175 | 21 548 994 |
| 2015 | 646 758 | 15 397 240 |
| 2016 | 488 320 | 12 773 802 |

| Année | KARDEGIC 75 mg (montant remboursé en €) | ASPIRINE PROTECT 100 mg (montant remboursé en €) |
|-------|---|--|
| 2001 | 11 896 127 | - |
| 2002 | 14 664 761 | - |
| 2003 | 16 920 777 | - |
| 2004 | 19 651 551 | - |
| 2005 | 22 667 059 | - |
| 2006 | 25 260 686 | - |
| 2007 | 27 552 824 | - |
| 2008 | 29 794 129 | - |
| 2009 | 32 106 285 | - |
| 2010 | 35 215 040 | - |
| 2011 | 37 378 537 | - |
| 2012 | 60 440 792 | - |
| 2013 | 64 938 863 | - |
| 2014 | 71 371 934 | 359 456 |
| 2015 | 53 813 217 | 2 589 497 |
| 2016 | 46 460 649 | 5 037 758 |

Avant 2012 : données rapportées du régime général, hors sections locales mutualistes, métropole
Après 2012 : tous les régimes de l'assurance maladie, France entière + DOM TOM

ANNEXE 2

| Année | KARDEGIC 300 mg (nombre de boîtes vendues) | KARDEGIC 160 mg (nombre de boîtes vendues) |
|-------|--|--|
| 2001 | 1 124 967 | 4 702 277 |
| 2002 | 999 279 | 5 374 844 |
| 2003 | 864 406 | 5 541 407 |
| 2004 | 734 060 | 5 471 837 |
| 2005 | 641 668 | 5 432 729 |
| 2006 | 570 569 | 5 343 196 |
| 2007 | 510 506 | 5 277 335 |
| 2008 | 464 073 | 5 372 858 |
| 2009 | 424 998 | 5 579 993 |
| 2010 | 391 661 | 5 847 652 |
| 2011 | 350 566 | 5 852 300 |
| 2012 | 515 196 | 8 475 493 |
| 2013 | 440 699 | 8 229 766 |
| 2014 | 383 123 | 8 052 036 |
| 2015 | 330 603 | 7 739 349 |
| 2016 | 286 127 | 7 359 216 |

| Année | KARDEGIC 75 mg (nombre de boîtes vendues) | ASPIRINE PROTECT 100 mg (nombre de boîtes vendues) |
|-------|---|--|
| 2001 | 4 953 464 | - |
| 2002 | 6 095 116 | - |
| 2003 | 7 033 530 | - |
| 2004 | 8 144 221 | - |
| 2005 | 9 370 134 | - |
| 2006 | 10 422 718 | - |
| 2007 | 11 338 648 | - |
| 2008 | 12 225 635 | - |
| 2009 | 13 136 844 | - |
| 2010 | 14 357 497 | - |
| 2011 | 15 249 150 | - |
| 2012 | 23 485 507 | - |
| 2013 | 24 937 475 | - |
| 2014 | 27 304 168 | 158 726 |
| 2015 | 27 658 041 | 1 597 004 |
| 2016 | 27 329 974 | 3 342 006 |

Avant 2012 : données rapportées du régime général, hors sections locales mutualistes, métropole

Après 2012 : tous les régimes de l'assurance maladie, France entière + DOM TOM



ETUDE : switch aspirine protect

Date : _____

Nom/prénom : _____

Age : _____

Genre : _____

Nb médicament par jour : _____ nb unités de prise par semaine : _____

Pilulier : OUI/NON gestion personnelle tiers

Patient : retraite actif sans emploi arrêt maladie/arrêt travail

Motif d'hospitalisation : IDM AVC/AIT AOMI prévention primaire autre

Switch par aspirine protect à partir du Kardegic : OUI NON

- raisons : _____

Bibliographie

1. BRAM Georges. Aspirine ou Acide acétylsalicylique. *Encyclopedia Universalis*. [En ligne] [Citation : 6 février 2017.] Disponible sur <http://www.universalis-edu.com/encyclopedie/aspirine-acide-acetylsalicylique/>.
2. Maladies cardiovasculaires, aide mémoire. OMS. [En ligne] [Citation : 10 mars 2017.] Disponible sur <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/fr/>.
3. Infarctus du myocarde, dossiers d'informations. INSERM. [En ligne] [Citation : 10 mars 2017.] Disponible sur <http://www.inserm.fr/index.php/thematiques/physiopathologie-metabolisme-nutrition/dossiers-d-information/infarctus-du-myocarde/>.
4. Medic'AM. *Sécurité sociale, L'assurance maladie*. [En ligne] [Citation : 6 février 2017.] Disponible sur <https://www.ameli.fr/l-assurance-maladie/statistiques-et-publications/donnees-statistiques/medicament/medic-am/medic-am-2008-2013.php>.
5. QUENEAU Patrice. L'aspirine : elle a marché sur la lune! *Médecine*. Vol.2, 6, 2006, pp. 253-255.
6. BOUSSONNIERE Julie. Étude du genre Salix: de la découverte de l'aspirine aux utilisation actuelles de la drogue. 116 p. *Thèse de doctorat : pharmacie*. Nantes, 2016; n°2
7. LÉVESQUE H., LAFONT O.. L'aspirine à travers les siècles : rappel historique. *Rev Méd Interne*. Vol. 1, suppl 1, 2000, pp. 8-17.
8. BRUNETON Jean. *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* - 4ème édition. Édition Tec & Doc Lavoisier, 2009 - 1289 p.
9. LAFONT Olivier. Du saule à l'aspirine. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 2007. Vol 94, 354, pp. 209-216.
10. BRUZEK Olivier. *Pour l'aspirine*. Éditeur 10 001 mots, 2014 - 40 p.
11. BOHUON Claude, MONNERET Claude. *Fabuleux hasards : histoire de la découverte des médicaments*. Éditeur : EDP Sciences, 2009. 140 p.
12. GUIRAUD-CHAUMEIL, Bernard. *Ils ont inventé la médecine*. Éditeur Michel Lafon, 2016 - 332 p.
13. DILLEMAN, Georges. Acide acétylsalicylique et Aspirine. *Revue d'histoire de la pharmacie*. 1977, 65e année, 233, pp. 99-105.
14. FROGERAIS, André. L'aspirine en France : un affrontement franco-allemand. 22 p. Lyon, 2012.
15. FROGERAIS, André. Histoire des comprimés pharmaceutiques en France, des origines au début du XXème siècle. 51 p. Lyon, 2013.
16. MINER J., HOFFHINES A.. The discovery of aspirin's antithrombotic effects. *Texas Insitute Journal*. 2007, Vol. 34, 2, pp. 179-186.
17. ANSM. *Répertoire des spécialités pharmaceutiques*. [En ligne] [Citation : 16 07 2015.] Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/index.php#result>.
18. Autorisation d'AMM archivée. *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] [Citation : 05 avril 2017.] Disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-archivee>.

19. Autorisation d'AMM abrogée. *Ministère des Solidarités et de la Santé*. [En ligne] [Citation : 05 avril 2017.] Disponible sur <http://social-sante.gouv.fr/soins-et-maladies/medicaments/glossaire/article/autorisation-d-amm-abrogee>.
20. [En ligne] [Citation : 09 septembre 2015.] Disponible sur <http://www.centres-pharmacovigilance.net/strasbourg/pv8/PVINFO8.pdf>.
21. *Le Quotidien du Médecin*. [En ligne] [Citation : 23 02 2016.] Disponible sur https://www.lequotidiendumedecin.fr/actualites/article/2001/07/16/catalogine-et-aspegic-precision-_323681.
22. Notice. ANSM, *Répertoire des médicaments*. [En ligne] [Citation : 12 février 2016.] Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=63102292&typedoc=N&ref=N0121621.htm>.
23. AFSSAPS. *Rapport public d'évaluation, Brisper 78 mg comprimé effervescent*. décembre 2006.
24. Le Figaro, Santé. *Claragine*. [En ligne] [Citation : 25 mars 2017.] Disponible sur <http://sante.lefigaro.fr/medicaments/3217125-claragine-500mg-cpr-eff-secable-36>.
25. Presse-Communiqués, Alka-Seltzer : restriction d'indication. ANSM. [En ligne] 07 07 2005. [Citation : 06 novembre 2016.] Disponible sur <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiqués-Points-presse/Alka-Seltzer-R-restriction-d-indication>.
26. Résumé des caractéristiques du produit. ANSM, *Répertoire des spécialités pharmaceutiques*. [En ligne] [Citation : 04 mai 2017.] Disponible sur <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/frames.php?specid=65715511&typedoc=R&ref=R0255636.htm>.
27. CHAST François. *Histoire contemporaine des médicaments*. Édition La découverte, 2002. 416 p.
28. TANASESCU S., LÉVESQUE H., THUILLEZ C.. Pharmacologie de l'aspirine. *Rev Méd Interne*. Éditions scientifiques et médicales Elsevier, 2000, Vol. 21, Suppl 1, pp. 18-26.
29. Monographie Kardégic 75 mg, Pharmacocinétique. *e-vidal*. [En ligne] 28 07 2017. Disponible sur https://evidal.vidal.fr/medicament/kardegic_75_mg_pdre_p_sol_buv_en_sachet_dose-9639-pharmacocinetique.html.
30. Monographie Aspirine Protect 100 mg, Pharmacocinétique. *e-vidal*. [En ligne] [Citation : 28 juillet 2017.] Disponible sur https://evidal.vidal.fr/medicament/aspirine_protect_100_mg_cp_gastroresis-130003-pharmacocinetique.html.
31. GRANDIN Matthieu. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens : utilisation et conseils dans la pratique officinale quotidienne. 115 p. *Thèse de doctorat : pharmacie*. Angers, 2013.
32. MENDEZ Adriana, HERKLOTZ Roberto, HUBER Andreas R.. Résistance à l'aspirine - une entité complexe mais bien réelle. *Curriculum, Forum Med Schweiz*. 2006, Vol. 6, pp. 898-904.
33. LANDRY Yves, GIES Jean-Pierre. *Pharmacologie : Des cibles à la thérapeutique - 3e édition*. éditeur DUNOD, 2014, 544 p.
34. JOUZEAU J.-Y., DAOUPHARS M., BENANI A. et al. Pharmacologie et classification des inhibiteurs de la cyclooxygénase. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004, Vol. 28, C7-C17.
35. Sweeny Joseph M, GOROG Diana A., Fuster Valentin. Antiplatelet drug "resistance". Part 1: mechanisms and clinical measurements. *Nature Reviews Cardiology*. 2009, Vol. 6, pp. 273-282.

36. Les pathologies cardiovasculaires. *Fédération française de cardiologie*. [En ligne] [Citation : 19 avril 2017.] Disponible sur <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>.
37. PATRONO C., COLLIER B., FITZGERALD G.A. et al. Platelet-active drugs : the relationships among dose, effectiveness, and side effects. The seventh ACCP Conference on antithrombotic and thrombolytic therapy. *CHEST*. 2004, 126, pp. 234S-264S.
38. ALLALI Y., MONTALESCOT G., COLLET J.-P. Quelle dose d'aspirine dans le syndrome coronaire aigu? *mt cardio*. 2007, Vol. 3, 5, pp. 370-379.
39. Antiplatelet Trialists' Collaboration. Collaborative overview of randomised trials of antiplatelet therapy - I : Prevention of death, myocardial infarction, and stroke by prolonged antiplatelet therapy in various categories of patients. *BMJ*. 1994, Vol. 308, pp. 81-106.
40. CAMPBELL Charles L., SMYTH S., MONTALESCOT G. Aspirin dose for the prevention of cardiovascular disease, a systematic review. *JAMA*. 2007, Vol. 297, 18, pp. 2018-2024.
41. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002, Vol. 324, pp 71-86.
42. CZERNICHOW Pierre, MERLE Véronique. Épidémiologie des complications digestives liées à l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol*. 2004, Vol. 28, C37-C44.
43. ANSM. *Recommandations - Bon usage des agents antiplaquettaires*. juin 2012.
44. Reşat Mehmet Baha, Çağdaş Özdöl, Sadi Güleç et al. Assessment of efficacy of single dose acetylsalicylic. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol*. 2015, Vol. 43, 5, pp. 443-449.
45. MAREE Andrew O., CURTIN Ronan J., DOOLEY M. et al. Platelet response to low-dose enteric-coated aspirin in patients with stable cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2005, Vol. 47, 7, pp. 1258-1263.
46. HAASTRUP Peter F., Grønlykke Thor, Jarbøl Dorte E. Enteric coating can lead to reduced antiplatelet low-dose acetylsalicylic acid. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*. 2015, 116, pp. 212-215.
47. COX Dermot, MAREE Andrew O., DOOLEY M. et al. Effect of Enteric Coating on Antiplatelet Activity of Low-Dose Aspirin in Healthy Volunteers. *Stroke*. 2006, 37, pp. 2153-2158.
48. BODE-BOGER S. M., BOGER R. H., SCHUBERT M. et al. Effects of very low dose and enteric coated acetylsalicylic acid on prostacyclin and thromboxane formation and on bleeding time in healthy subjects. *Eur J Clin Pharmacol*. 1998, 54, pp. 707-714.
49. VAN HECKEN A., JULIANO M. L., DEPRE M. et al. Effects of enteric-coated, low-dose aspirin on parameters of platelet function. *Alimen Pharmacol Ther*. 2002, 16, pp. 1683-1688.
50. HAS, Haute autorité de santé. *Commission de la transparence - Avis, RESITUNE 75 mg, 100 mg*. 4 novembre 2015.
51. VANE, John R. Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature New Biology*. 1971, Vol. 231, pp. 232-235.

52. CHRYSOSTALIS A., MARCK G., SIBILIA J. et al. Stratégie de prévention des complications gastro-duodénales chez les patients traités par aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol.* 2004, Vol. 28, pp. C84-C89.
53. WALLACE, John L. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and gastroenteropathy : the second hundred years. *Gastroenterology.* 1997, Vol. 112, 3, pp. 1000-1016.
54. LICHTENBERGER L. M., ZHOU Y., DIAL E. J. et al. NSAID injury to the gastrointestinal tract: evidence that NSAIDs interact with phospholipids to weaken the hydrophobic surface barrier and induce the formation of unstable pores in membranes. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2006, 58, pp 1421-1428.
55. LICHTENBERGER L. M.. Role of phospholipids in protection of the GI mucosa. *Dig Dis Sci.* 2013, 58, pp. 891-893.
56. HOCHAIN P., CAPET C., COLIN R.. Complications digestives de l'aspirine. *Rev Méd Interne.* 2000, Vol. 21, 1, pp. 50-59.
57. THIÉFIN Gérard. Toxicité digestive de l'aspirine faible dose : un problème sous-estimé et non résolu. *Gastroenterol Clin Biol.* 2001, Vol. 25, pp. 229-232.
58. LI L., GERAGHTY O. C., MEHTA Z. et al. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events : a population-based cohort study. *The Lancet.* 2017, Vol. 390, 10093, pp. 490-499.
59. HIRSH, Jack. The relationship between dose of aspirin, side-effects and antithrombotic effectiveness. *Stroke.* 1985, Vol. 16, 1, pp. 1-4.
60. Chang Kyu Choi, Nayoung Kim, Jin Woo Choi, et al. Effect of low-dose, enteric coated aspirin on gastrointestinal bleeding in patients with coronary artery disease. *Gut and Liver.* 2008, Vol. 2, 2, pp. 99-104.
61. KELLY, Judith P. Risk of aspirin-associated major upper-gastrointestinal bleeding with enteric-coated or buffered product. *The Lancet.* 1996, Vol. 348, pp. 1413-1416.
62. DE ABAJO Francisco J., GARCIA RODRIGUEZ Luis A.. Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation with low-dose aspirin as plain and enteric-coated formulation. *BMC Clinical Pharmacology.* 2001, Vol. 1, 1, p. 1.
63. DAMMANN H. G., BURKHARDT F., WOLF N.. Enteric coating of aspirin significantly decreases gastroduodenal mucosal lesions. *Aliment Pharmacol Ther.* 1999, Vol. 13, pp. 1109-1114.
64. COLE A. T., HUDSON N., LIEW L. C. W. et al. Protection of human gastric mucosa against aspirin - enteric coating or dose reduction? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999, Vol. 13, pp. 187-193.
65. VON HARALD D. Aspirin protect, Anwendungsbeobachtung dokumentiert gute Verträglichkeit. *Pharmazeutische zeitung online.* [En ligne] 2006. [Citation : 20 07 15.] Disponible sur <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/index.php?id=1741>.
66. Vidal Recos. *Ulcère gastroduodéal.*
67. ANSM, Agence nationale de sécurité du médicament. *Analyse des ventes de médicaments en France en 2013.* juin 2014

68. SCHEIMAN J. M., DEVEAUX P. J., HERLITZ J. et al. Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk of ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid : a randomised, controlled trial (OBERON). *Heart*. 2011, Vol. 97, pp. 797-802.
69. LANAS A., WU P., MEDIN J. et al. Low Doses of Acetylsalicylic Acid Increase Risk of Gastrointestinal. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*. 2011, Vol. 9, 9, pp. 762-768.
70. *Vidal Recos*. Prévention des lésions gastroduodénales induites par les AINS.
71. Commission de la transparence. *Avis de la commission - Examen du dossier des spécialités inscrites pour une durée de trois ans par arrêté du 26 février 1999, KARDEGIC 75 mg, 160 mg, 300 mg*. 19 décembre 2001.
72. Tableaux de l'économie française - Population par âge. *Insee, Institut nationale de la statistique et des études économiques*. [En ligne] 01 mars 2016. [Citation : 07 avril 2017.] Disponible sur <https://www.insee.fr/fr/statistiques/1906664?sommaire=1906743>.
73. WÜRTZ Morten. Aspirin in coronary artery disease : an appraisal of functions and limitations. *Danish Medical Journal*. 2015, Vol. 62, 4, pp. 1-23.
74. LUN Aurélie, ROUVIERE Damien. Le médecin généraliste face à l'observance d'un traitement chronique : le modèle des antiagrégants plaquettaires. 130 p. *Thèse de doctorat : médecine*. Grenoble, 2012.
75. L'observatoire sociétal du médicament. 2ème vague d'étude menée par Ipsos pour le LEEM sur le rapport des français au médicament. *IPSOS*. [En ligne] 12 mars 2012. [Citation : 02 06 2017.] Disponible sur http://www.ipsos.fr/sites/default/files/attachments/observatoire_societal.pdf.
76. RIMLINGER Charles-Aymeric. Observance à l'aspirine en prévention cardio-vasculaire. 43 p. *Thèse de doctorat : médecine*. Nancy, 2013.
77. LUGINBUHL K. M. One-week glucose control via zero-order release kinetics from an injectable depot of glucagon-like peptide-1 fused to a thermosensitive biopolymer. *Nature Biomedical Engineering*. 2017. Disponible sur <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5650111/>, consulté le 13 juillet 2017.
78. BOUCHERIT Matthieu. Chronobiologie : Mise en place d'une base de données sur l'optimisation de prise des médicaments. 210 p. *Thèse de doctorat : pharmacie*. Angers, 2013.
79. FRANCHITI J., DESMAZIERES M., REUTER P.-G., et al. Connaissance des patients sur leurs traitements en fonction de la classe thérapeutique : les antiagrégants plaquettaires mal placés. *La Presse Médicale*. 2015, Vol. 44, 3, pp. 354-356.
80. LEUTENEGGER E., BOUCHENE S., BOUSQUET B.. Mesure objective et fiable de l'observance en vie réelle : premières données françaises sur les comportements de patients sous traitements chroniques et nouvelles perspectives dans l'évaluation du bon usage en pharmacoépidémiologie. *Revue d'épidémiologie et de santé publique*. 2009, Vol. 57, 2.
81. BIONDI-ZOCCAI Giuseppe G.L., LOTRIONTE M., AGOSTINI P. et al. A systematic review and meta-analysis on the hazards of discontinuing or not adhering to aspirin among 50 279 patients at risk for coronary artery disease. *European Heart Journal*. 2006, Vol. 27, 22, pp. 2667-2674.
82. CUZICK J., THORAT M.A., BROWN P.H., et al. Estimates of benefits and harms of prophylactic use of aspirin in the general population. *Annals of Oncology*. 2015, Vol. 26, 1, pp. 47-57.

Serment de Galien

Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'Ordre des Pharmaciens et de mes condisciples :

D'honorer ceux qui m'ont instruite 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 et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine.

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.

Title :

Aspirin indicated in chronic cardiovascular diseases: the importance of not neglecting its galenic properties.

Abstract :

Aspirin is being used since antiquity and has a history of twists and turns. It was originally found as salicylate in willow bark and other plants such as meadowsweet. During the 20th century, aspirin was marketed in several specialities with different galenic forms and doses. In cardiovascular prevention, aspirin is used in low doses as a powder (Kardégic® 75mg/160mg/300mg) and as a gastro-resistant tablet (Aspirine protect® 100mg). Due to patients' comments about the lack of practicality of low-dose aspirin powder, we evaluated the acceptability of a proposal to prescribe a low-dose gastro-resistant aspirin tablet instead of a sachet form (switch). For those wishing to switch, the practicality of the tablet is mentioned 96.9% of the time. For those wishing to stick to the sachet form, 63% of patients mentioned the habit of taking this medicine. This switch to the tablet is more pronounced in patients under 50 years of age and those with a professional activity. It is essential that healthcare providers discuss any change in the galenic form with their patients, even for older drugs, in order to optimise therapeutic management. Pharmacists have an important role to play in this area.

Résumé :

L'aspirine, dont l'utilisation remonte à l'Antiquité, a connu une histoire à rebondissements. On la retrouvait, sous forme de salicylate, dans l'écorce de saule ainsi que dans d'autres plantes telles que la Reine-des-Prés. Au cours du XX^{ème} siècle, l'aspirine est commercialisée sous plusieurs spécialités avec des dosages et galéniques différentes. En prévention cardiovasculaire, l'aspirine est utilisée à faible dose sous forme de poudre (Kardégic® 75mg/160mg/300mg) et sous forme de comprimé gastro-résistant (Aspirine protect® 100mg). Suite à des remarques de patients mentionnant le manque de praticité de l'aspirine faible dose en poudre, nous avons évalué l'acceptabilité d'une proposition de prescription d'une forme comprimé gastro-résistant d'aspirine faible dose en remplacement d'une forme sachet (switch). Pour les patients souhaitant switcher, la praticité de la forme comprimé est majoritairement évoquée à 96,9%. Pour ceux souhaitant garder la forme sachet, 63% des patients ont mentionné le caractère d'habitude de prise de cette galénique. Ce switch vers le comprimé est plus marqué chez les patients de moins de 50 ans et ceux ayant une activité professionnelle. Il apparaît essentiel que les soignants pensent à discuter avec les patients de toute évolution de forme galénique même pour les médicaments les plus anciens afin d'optimiser la prise en charge thérapeutique. Dans ce domaine, les pharmaciens ont un rôle important à jouer.

Discipline : Sciences pharmaceutiques

Mots-clés : aspirine, galénique, acceptabilité, éducation thérapeutique, Kardégic, Aspirine protect

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR :

UFR Sciences pharmaceutiques
Collège santé de l'Université de Bordeaux
146 Rue Léo Saignat
33 076 BORDEAUX cedex