Bon usage des antiagrégants plaquettaires : enquête sur les bonnes pratiques en pharmacie d'officine

Manon Buisson

▶ **To cite this version:**

Manon Buisson. Bon usage des antiagrégants plaquettaires : enquête sur les bonnes pratiques en pharmacie d'officine. Sciences pharmaceutiques. 2019. dumas-02333617

HAL Id: dumas-02333617

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02333617v1

Submitted on 25 Oct 2019

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.

UFR de Pharmacie
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes

BIBLIOTHÈQUES UNIVERSITAIRES
Grenoble Alpes
UNIVERSITÉ Grenoble Alpes
Grenoble INP

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur

UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

UFR DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Année : 2019

BON USAGE DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES : ENQUETE SUR LES BONNES PRATIQUES EN PHARMACIE D'OFFICINE

THÈSE
PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN PHARMACIE

DIPLÔME D'ÉTAT

Manon BUISSON

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE PHARMACIE DE GRENOBLE

Le : 17/10/2019

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Mr. Allenet Benoit, Professeur des Universités, Praticien Hospitalier

Membres :

Mr. Brudieu Etienne (directeur de thèse), Docteur en Pharmacie

Mme. Borrel Elisabeth, Docteur en Médecine

Mr. Tanty Arnaud, Docteur en Pharmacie

L'UFR de Pharmacie de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : **M. le Pr. Michel SEVE**

Vice-doyen et Directrice des Etudes :
Mme Christine DEMEILLIERS

Année 2019 - 2020

ENSEIGNANTS – CHERCHEURS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	ALDEBERT	DELPHINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU-PH	ALLENET	BENOIT	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
PU	BAKRI	ABDELAZIZ	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MAST	BARDET	JEAN-DIDIER	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BATANDIER	CECILE	LBFA – INSERM U1055
PU-PH	BEDOUCH	PIERRICK	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	BELAIDI-CORSAT	ELISE	HP2, Inserm U1042
MAST	BELLET	BEATRICE	-
MCF	BOUCHERLE	BENJAMIN	DPM - UMR 5063 CNRS
PU	BOUMENDJEL	AHCENE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	BOURGOIN	SANDRINE	IAB – CRI INSERM U823
MCF	BRETON	JEAN	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	BRIANCON-MARJOLLET	ANNE	HP2 – INSERM U1042
PU	BURMEISTER	WIM	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCU-PH	BUSSER	BENOIT	Institute for Advanced Biosciences, UGA / Inserm U 1209 / CNRS 5309
Professeur Emerite	CALOP	JEAN	
MCF	CAVAILLES	PIERRE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCU-PH	CHANOINE	SEBASTIEN	CR UGA - INSERM U1209 - CNRS 5309
MCF	CHOISNARD	LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCU -PH	CHOVELON	BENOIT	DPM – UMR 5063 CNRS
PU-PH	CORNET	MURIEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
Professeur Emérite	DANEL	VINCENT	-
PU	DECOUT	JEAN-LUC	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emérite	DELETRAZ-DELPORTE	MARTINE	LPSS – EAM 4129 LYON
MCF	DEMEILLERS	CHRISTINE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PU-PH	DROUET	CHRISTIAN	GREPI EA7408
PU	DROUET	EMMANUEL	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	DURMORT	CLAIRE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
PU-PH	FAURE	PATRICE	HP2 – INSERM U1042

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	FAURE-JOYEUX	MARIE	HP2 – INSERM U1042
PRCE	FITE	ANDREE	-
MCU-PH	GARNAUD	CECILE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheReX
PRAG	GAUCHARD	PIERRE-ALEXIS	-
MCU-PH	GERMI	RAPHAELE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS HIV & virus persistants Institut de Biologie Structurale
MCF	GEZE	ANNABELLE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF Emerite	GILLY	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	GODIN-RIBUOT	DIANE	HP2 – INSERM U1042
Professeure Emérite	GRILLOT	RENEE	-
MCF Emérite	GROSSET	CATHERINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	GUIEU	VALERIE	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	HENNEBIQUE	AURELIE	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
MCF	HININGER-FAVIER	ISABELLE	LBFA – INSERM U1055
MCF	KHALEF	NAWEL	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
MCF	KOTZKI	SYLVAIN	HP2 – UMR S1042
MCF	KRIVOBOK	SERGE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	LENORMAND	JEAN-LUC	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS, TheREx
PU	MARTIN	DONALD	TIMC-IMAG UMR 5525 CNRS
PRCE	MATTHYS	LAURENCE	-
AHU	MAZET	ROSELINE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	MELO DI LIMA	CHRISTELLE	LECA – UMR CNRS 5553
AHU	MINOVES	MELANIE	HP2 – INSERM U1042
PU	MOINARD	CHRISTOPHE	LBFA - INSERM U1055
PU-PH	MOSSUZ	PASCAL	IAB – INSERM U1209
MCF	MOUHAMADOU	BELLO	LECA – UMR 5553 CNRS
MCF	NICOLLE	EDWIGE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	OUKACINE	FARID	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PERES	BASILE	DPM – UMR 5063 CNRS
MCF	PEUCHMAUR	MARINE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	PEYRIN	ERIC	DPM – UMR 5063 CNRS
AHU	PLUCHART	HELENE	TIMC-IMAG – UMR 5525 CNRS, ThEMAS
MCF	RACHIDI	WALID	LCIB – UMR E3 CEA
MCF	RAVELET	CORINNE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	RIBUOT	CHRISTOPHE	HP2 – INSERM U1042
PAST	RIEU	ISABELLE	-
Professeure Emérite	ROUSSEL	ANNE-MARIE	
PU-PH	SEVE	MICHEL	LBFA – INSERM U1055
MCF	SOUARD	FLORENCE	DPM – UMR 5063 CNRS

STATUT	NOM	PRENOM	LABORATOIRE
MCF	SPANO	MONIQUE	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	TARBOURIECH	NICOLAS	IBS – UMR 5075 CEA CNRS
MCF	VANHAVERBEKE	CECILE	DPM – UMR 5063 CNRS
PU	WOUESSIDJEWE	DENIS	DPM – UMR 5063 CNRS

AHU : Assistant Hospitalo-Universitaire
ATER : Attachés Temporaires d'Enseignement et de Recherches
BCI : Biologie du Cancer et de l'Infection
CHU : Centre Hospitalier Universitaire
CIB : Centre d'Innovation en Biologie
CRI : Centre de Recherche INSERM
CNRS : Centre National de Recherche Scientifique
DCE : Doctorants Contractuels Enseignement
DPM : Département de Pharmacochimie Moléculaire
HP2 : Hypoxie Physiopathologie Respiratoire et Cardiovasculaire
IAB : Institute for Advanced Biosciences
IBS : Institut de Biologie Structurale
LAPM : Laboratoire Adaptation et Pathogenèse des Microorganismes
LBFA : Laboratoire Bioénergétique Fondamentale et Appliquée
LCBM : Laboratoire Chimie et Biologie des Métaux
LCIB : Laboratoire de Chimie Inorganique et Biologie
LECA : Laboratoire d'Ecologie Alpine
LPSS : Laboratoire Parcours Santé Systémique
LR : Laboratoire des Radio pharmaceutiques
MAST : Maitre de Conférences Associé à Temps Partiel
MCF : Maitre de Conférences des Universités
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PAST : Professeur Associé à Temps Partiel
PRAG : Professeur Agrégé
PRCE : Professeur certifié affecté dans l'enseignement

Remerciements

Aux membres du jury,

Mr Etienne Brudieu, pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse et pour tout le temps que vous avez consacré à mon travail. Merci pour toute l'aide que vous m'avez apporté. Pour les conseils, les relectures multiples et pour avoir su faire redescendre la pression quand elle montait un peu trop !

Mr Allenet, pour avoir accepté de présider mon jury de thèse et pour les conseils que vous m'avez apporté tout au long de ce travail.

Mme Borrel, merci d'avoir accepté de prendre de votre temps pour juger mon travail et apporter votre expertise de cardiologue.

Mr Tanty, pour avoir accepté de faire partie de mon jury, merci pour les conseils et les coups de pouces pour les demandes d'autorisation au CHU.

À ma famille,

Maman, papa merci de m'avoir soutenu dans tout ce que j'ai entrepris ; le ski puis la pharmacie. Vous avez toujours été à mes côtés pour me guider, me réconforter, m'encourager… sans vous tout aurait été plus compliqué. Ça y est je rentre enfin dans la vie active mais je sais que je pourrai toujours compter sur vous !

Elo, ma sœurette, pour tout le réconfort et les encouragements, merci ! À toi et Samy pour le petit Loïs qui fait de moi une tata gaga et qui est venu égayer mes dernières semaines de travail !

À mes grands-parents et toute la famille Buisson/Gaillard pour leur soutien, les moments partagés ensemble sont toujours un vrai bonheur !

À pépé Maurice, j'espère que tu es fier de moi.

À toi, mon Batou, merci pour tout ! Pour ton soutien depuis toutes ces années, tu es toujours là pour moi, toujours là pour m'encourager avec ton optimisme à toute épreuve venant

compenser mon côté pessimiste. Pour la préparation des petits plats, pour m'avoir chouchouté et supporté pendant toutes les périodes difficiles et notamment ces dernières semaines. Tu es le meilleur ! Merci aussi à ta famille pour tous les encouragements. Et enfin, merci toute ton implication dans cette thèse relecture après relecture, correction après correction, virgule par virgule, tu dois être tout autant soulagé que moi ! Cette fois, promis, c'est fini… place à tous nos projets !

À mes amis,

À la bande de la fac merci à vous d'avoir fait de ces 6 années des années inoubliables pleines de souvenirs et ce n'est pas fini, je l'espère !

À mes amis du ski (Lisa, Camille, Lise, Julia), à la bande des ST (Margot, Léa, Max, Anto, Flo, Gaby), à Vic et Célia : 6 ans déjà que nos vies ont pris des chemins différents mais on trouve toujours les moyens de se retrouver et qu'est-ce que j'adore ces moments de décompression totale et de franches rigolades passés avec chacun d'entre vous ! Aux prochaines soirées, aux prochains weekends avec vous, à partir de maintenant c'est quand vous voulez !

Aux pharmacies,

À l'équipe de la pharmacie du Jardin des Plantes pour les 6 mois de stage qui m'ont beaucoup appris et permis de finir ma formation dans les meilleures conditions qu'il soit et dans la bonne humeur.

À l'équipe de la pharmacie Rolland pour mon tout premier stage qui m'a confirmé que j'avais fait le bon choix.

À l'équipe de la pharmacie du Parc pour tous les stages et les étés passés avec vous, pour votre bonne humeur et pour le soutien que vous m'avez apporté ces derniers mois.

Aux patients pour avoir accepté de participer à l'étude.

Table des matières

Remerciements 4

Liste des tableaux et figures 8

Liste des tableaux 8

Liste des figures 8

Liste des abréviations 9

Introduction générale 10

Définition et pharmacologie 10

Historique 12

Utilisation actuelle des antiagrégants plaquettaires 13

Pourquoi réaliser cette étude ? 15

Objectifs de l'étude 19

Présentation de l'article 20

1. Introduction 20

2. Matériel et méthode 22

2.1 Résumés des AMM et des recommandations d'usage 22

2.1.1 Antiagrégants plaquettaires et indications inclus dans l'étude 22

2.1.2 Tableaux présentant les AMM et les différentes recommandations d'usage 23

2.2 Étude de conformité à l'AMM et aux recommandations de prescriptions d'AAP en ambulatoire 24

2.2.1 Type, lieu et contexte de l'étude 24

2.2.2 Critères d'inclusions 24

2.2.3 Données recueillies 24

2.2.4 Analyse des données 25

2.3 Recherche complémentaire dans la base de données du CHU Grenoble Alpes 28

3. Résultats 29

3.1 Description de la cohorte et résultats du recueil des données 29
3.1.1 Description de la cohorte 29
3.1.2 Résultats du recueil des données 29
3.2 Etat des lieux de la prescription d'antiagrégants plaquettaires en ville 30
3.2.1 Description des indications, spécialités et prescripteurs 30
3.2.2 Quels principes actifs prescrits dans quelles indications ? 32
3.2.3 Quels prescripteurs pour quel AAP et quelle indication ? 32
3.3 Conformité des prescriptions à l'AMM et aux recommandations 34
3.3.1 Conformité des prescriptions aux différents référentiels 34
3.3.2 Conformité des AAP aux différents référentiels 35
3.3.3 Types de non-conformités rencontrées 36
3.4 Résultats de la recherche complémentaire dans les dossiers du CHU Grenoble Alpes 37
4. Discussion 39
5. Conclusion 49
Conclusion générale 50
Bibliographie 52
Annexes 57
Annexe 1 : Explication de chacune des indications sélectionnées pour l'étude 57
Annexe 2 : Tableau résumant les AMM des différents AAP sélectionnés 59
Annexe 3 : Tableau et texte résumant les recommandations de chaque référentiel sélectionné en fonction de chaque indication 62
Annexe 4 : Grille de recueil des informations 76
Annexe 5 : Graphique représentant le regroupement des indications en catégories 78

Liste des tableaux et figures

Liste des tableaux

Tableau I - Principaux paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AAP 11

Tableau II - Moyennes d'âge des patients inclus dans l'étude 29

Tableau III - Types et nombre de non-conformités des prescriptions en fonction des référentiels 36

Liste des figures

Figure 1- Processus d'activation des plaquettes et lieu d'action des AAP 10

Figure 2 - Répartition des AAP en fonction du nombre de boites vendues en 2018 13

Figure 3- Répartition des AAP en montant remboursé sur l'année 2018 14

Figure 4 - Evolution du nombre de boites vendues pour chaque AAP entre 2014 et 2018 14

Figure 5 - Algorithme d'analyse des données (réalisé pour chaque prescription en fonction de chaque référentiel) 26

Figure 6 - Répartition des indications rencontrées lors de l'étude 30

Figure 7 - Répartition des différents AAP retrouvés dans l'étude 31

Figure 8 - Répartition des dosages d'aspirine 31

Figure 9 - Nombre de prescripteurs en fonction de l'indication 33

Figure 10- Pourcentage de prescriptions conformes par AAP en fonction des référentiels (AMM et recommandations) 35

Liste des abréviations

AAP : Antiagrégants Plaquettaires

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament

AOMI : Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

AIT : Accident Ischémique Transitoire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

CHU : Centre Hospitalo-Universitaire

COX : Cyclo-oxygénase

CYP : Cytochrome P

DMP : Dossier Médicale Partagé

ESC : European Society of Cardiology

FEVG : Fraction d'Ejection du Ventricule Gauche

HAS : Haute Autorité de Santé

HTA : Hypertension Artérielle

ICP : Intervention Coronarienne Percutanée

IDM : Infarctus du Myocarde

PAC : Pontage Aorto-Coronaire

PgP : P glycoprotéine P

SCA : Syndrome Coronarien Aigue

SFC : Société Française de Cardiologie

SFH : Société Française d'Hématologie

TAVI : Transcatheter Aortic Valve Implantation

UGD : Ulcère Gastro-Duodénal

Introduction générale

Définition et pharmacologie

Les plaquettes sont des éléments constitutifs du sang qui permettent la formation d'un caillot lorsque qu'une brèche vasculaire apparaît. Elles peuvent engendrer la formation de thromboses pathologiques en cause dans les IDM, les accidents thromboemboliques vasculaires (périphériques et cérébraux) (1,2). Les AAP sont des médicaments couramment utilisés et dispensés chaque jour à l'officine. Ils ont pour but de rendre les plaquettes inactives et ainsi d'empêcher leur action physiologique. Ils sont donc utilisés dans de nombreuses pathologies cardiovasculaires afin de prévenir la survenue d'évènements thrombotiques ou leurs récidives : SCA, AVC, AOMI…

Les AAP agissent sur l'hémostase primaire, menant à l'agrégation des plaquettes. Leur mode d'action à différentes étapes de la cascade est résumé sur le schéma ci-dessous (1) (3).

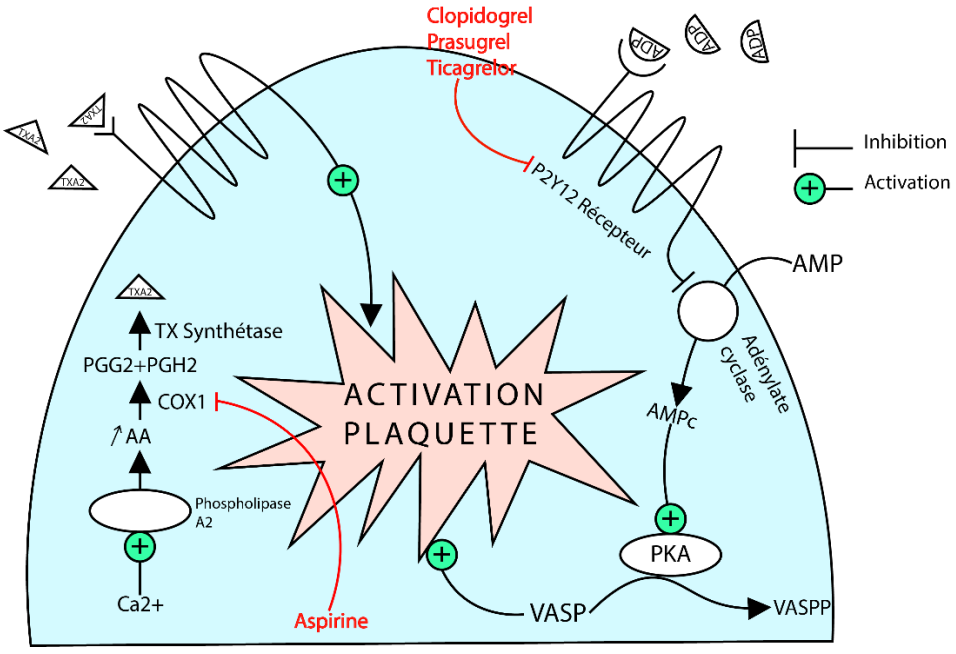


Figure 1- Processus d'activation des plaquettes et lieu d'action des AAP

L'effet des AAP peut-être réversible ou non. L'irréversibilité signifie que les plaquettes sont inactivées par l'AAP et le restent même lorsque ce dernier n'est plus administré. Il faudra alors attendre le renouvellement des plaquettes pour voir disparaître l'effet de l'AAP. Le tableau ci-dessous rappelle le mode d'action de chacun des AAP ainsi que la réversibilité de l'action et leur métabolisme.

Tableau I - Principaux paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques des AAP

AAP	**Mode d'action**	**Réversibilité de l'action**	**Métabolisme : Prodrogue CYP 450, PgP** (4)
Acide Acétylsalicylique	Inhibition de la COX (5)	NON (5)	/
Clopidogrel	Inhibiteur des récepteurs P2Y12 (6)	NON (6)	**Prodrogue** (6) Substrat majeur PgP Inhibiteur puissant CYP 450 2B6 Inhibiteur modéré CYP 450 2C9 et 2C19 **Métabolite actif :** Substrat majeur du CYP 450 2B6 et 3A4/5 Substrat mineur CYP 450 1A2 et 2C19
Prasugrel	Inhibiteur des récepteurs P2Y12 (7)	NON (7)	**Prodrogue** (7) Substrat majeur PgP Inhibiteur modéré CYP 450 2B6 **Métabolite actif :** Substrat majeur du CYP 450 2B6 et 3A4/5 Substrat mineur CYP 450 2C9 et 2C19
Ticagrelor	Inhibiteur des récepteurs P2Y12 (8)	OUI (8)	Substrat majeur du CYP 450 3A4/5 et PgP

Historique

Les AAP sont des médicaments existant depuis plusieurs dizaines d'années, en particulier l'aspirine. L'utilisation de cette dernière en tant qu'antalgique antipyrétique remonte aux années - 400 avant JC, notamment par Hippocrate à travers l'utilisation de plantes riches en salicylate. L'acide salicylique a été la première molécule synthétisée par un chimiste allemand en 1859. La production d'aspirine est souvent décrite comme étant à la base de l'industrie pharmaceutique moderne. En revanche, l'effet de l'aspirine sur les plaquettes a été décrit pour la première fois par Morris en 1967. D'autres scientifiques ont rapidement évoqué le fait que l'activité antiagrégante de l'aspirine était maintenue avec de faibles doses. Ils ont également souligné que l'effet d'une unique dose d'aspirine sur les plaquettes était visible jusqu'à 10 jours après la prise (temps nécessaire au renouvellement de toutes les plaquettes) montrant ainsi le caractère irréversible de l'activité de l'aspirine. C'est en 1974 qu'a été réalisé le premier essai contrôlé randomisé sur l'aspirine dans la prévention d'évènements vasculaires. Nous remarquons ainsi que la découverte de l'activité antiagrégante plaquettaire de l'aspirine à faible dose remonte à 52 ans et son rôle dans la prévention des évènements vasculaires est connu depuis 45 ans (9). Les autres AAP ont une utilisation plus récente. Le Plavix® (clopidogrel) est commercialisé depuis février 1999 (10). Les deux AAP les plus récents, l'Efient® (prasugrel) et le Brilique® (ticagrelor), ont obtenu leur AMM respectivement en 2009 (11) et 2010 (12). En conséquence, seulement quelques années de recul sont disponibles pour ces médicaments. Le Ticlid® (ticlodipine) a quant à lui obtenu son AMM en 1978 (13). Son utilisation a depuis été limitée en lien avec ses effets indésirables et notamment les neutropénies habituellement résolues en 1 à 3 semaines après l'arrêt du médicament mais qui ont été, dans de très rares cas, fatales (14). Il ne fait actuellement plus partie des recommandations.

Utilisation actuelle des antiagrégants plaquettaires

Les AAP représentent une part importante des médicaments consommés en France. En 2013, les antithrombotiques, se classaient au 6ème rang des classes les plus vendues en officine en quantité et au 9ème rang en valeur (15). Pour connaître la place des antiagrégants plaquettaires dans la consommation de médicaments, une base de données est disponible : Open medic. Elle est constituée d'un ensemble de bases annuelles, portant sur l'usage du médicament délivré en pharmacie de ville (16).

Les AAP représentaient 47 534 558 boites vendues en 2018. Le graphique ci-dessous représente la répartition des APP en fonction du nombre de boites vendues en 2018 (16).

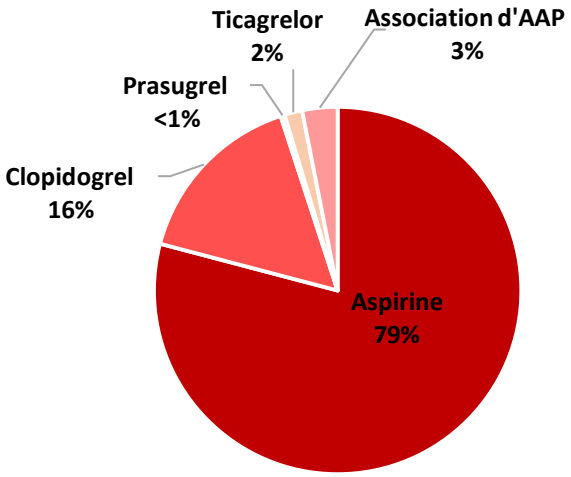


Figure 2 - Répartition des AAP en fonction du nombre de boites vendues en 2018

Nous pouvons ainsi remarquer que l'aspirine est de loin l'AAP le plus utilisé en France avec 37 599 224 boites vendues en 2018. En revanche, le prasugrel représente l'AAP le moins utilisé avec seulement 172 533 boites vendues en 2018.

En 2018, les AAP représentaient 253 477 193 euros remboursés par l'assurance maladie. Le graphique ci-dessous montre la répartition des différents AAP en fonction du montant remboursé par l'assurance maladie (16).

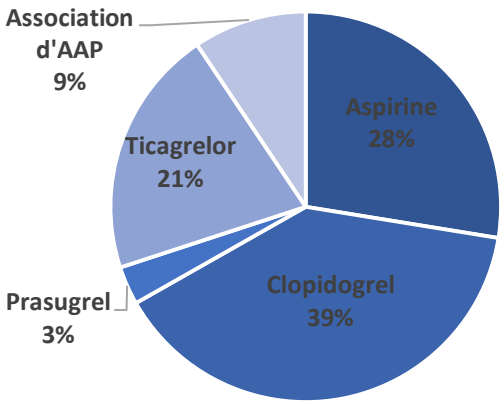


Figure 3- Répartition des AAP en montant remboursé sur l'année 2018

Malgré la forte dominance de l'aspirine en quantité, elle ne se trouve pas au premier rang des AAP en valeur. En effet, l'aspirine représente 70 millions de dépenses alors que le clopidogrel pourtant beaucoup moins vendu en quantité représente 99 millions de dépenses. Non loin derrière l'aspirine, le ticagrelor représente 52 millions de dépenses alors qu'il ne représentait que 2% du volume des AAP.

La figure ci-dessous montre l'évolution de la consommation des AAP entre 2014 et 2018 (16).

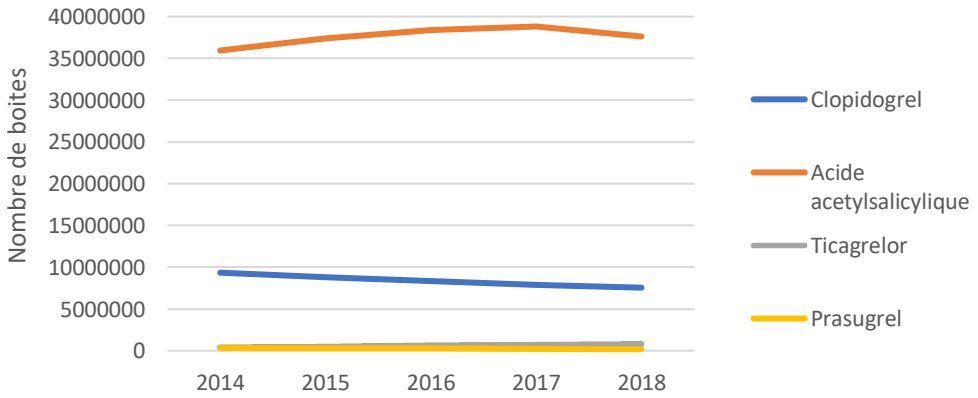


Figure 4 - Evolution du nombre de boites vendues pour chaque AAP entre 2014 et 2018

L’aspirine a vu son nombre de boites vendues augmenter jusqu’en 2017 et est en légère baisse en 2018. La consommation de ticagrelor semble en augmentation sur cette période tandis que la consommation de prasugrel stagne. Enfin, depuis 2014, le nombre de boites de clopidogrel vendues ne cesse de décroître.

Pourquoi réaliser cette étude ?

Les AAP ne sont pas toujours utilisés conformément aux recommandations, des études ont ainsi pu mettre en évidence un mésusage des AAP. Une étude réalisée à Tours sur le bon usage des AAP et des anticoagulants a montré que 5% des prescriptions étaient non pertinentes en lien avec une indication hors AMM (17). Une autre étude sur le bon usage du clopidogrel réalisée par l’assurance maladie a mis en évidence 30% de prescriptions non-conformes à l’AMM et non médicalement justifiées (10).

Le bon usage du médicament est défini comme l’utilisation du bon médicament, pour le bon patient, à la bonne dose et pendant une durée adéquate (18). Il a pour but d’assurer l’efficacité et la sécurité du médicament (19). Il permet ainsi de diminuer l’iatrogénie médicamenteuse. Cette dernière est une préoccupation importante, on estime que 45 à 70% des 10.000 décès et 130.000 hospitalisations en lien avec l’iatrogénie médicamenteuse sont des accidents évitables. Le collectif du bon usage du médicament a rappelé lors de son communiqué de presse du 22 mars 2018 : « Mauvais dosage, mauvaise prise, non-respect du traitement prescrit, interaction entre plusieurs médicaments… les causes d’un accident lié à un médicament sont diverses et les conséquences loin d’être anodines" (20).

L’utilisation des AAP dans de nombreuses pathologies fait aujourd’hui l’unanimité, mais le bon usage de ces médicaments est primordial. Le principal risque lié à leur utilisation étant le risque hémorragique. Les AAP sont notamment l’une des principales causes d’hospitalisation pour hémorragies digestives hautes (21). Aucune étude n’a pu montrer qu’un AAP entraînerait un risque hémorragique plus élevé qu’un autre. En revanche, la double antiagrégation plaquettaire est une situation augmentant le risque hémorragique (2). Parmi les contre-indications de l’ensemble des AAP la notion d’hémorragie est toujours présente. L’aspirine est contre-indiquée en cas de « risque hémorragique », le clopidogrel en cas de « lésion hémorragique évolutive », le Brilique® en cas de « saignement pathologique en cours » et l’Efient® en cas de « saignement pathologique avéré ».

Ce risque hémorragique peut être illustré par différentes études, notamment une étude parut en 2006 visant à évaluer le risque relatif et absolu d’évènements indésirables significatifs en lien avec l’utilisation d’aspirine à faible dose et de clopidogrel. Cette dernière a montré que les faibles doses d’aspirine augmentaient le risque de saignement majeur d'environ 70% (avec une augmentation absolue modeste) (22). L’étude clinique de phase III PLATO, avait pour but de comparer l’association ticagrelor et faible dose d’aspirine versus clopidogrel et faible dose d’aspirine. La fréquence des saignements dit majeurs fatals ou majeurs engageant le pronostic vital ne différait pas entre les deux groupes. En revanche, le ticagrelor était associé à plus de saignements majeurs et mineurs que le clopidogrel. Les saignements intracrâniens étaient notamment plus fréquents sous ticagrelor que sous clopidogrel (23).

Le prasugrel est actuellement surveillé avec la mise en place d’un plan de gestion des risques (24). Ce dernier a pour but de compléter les informations disponibles sur les

médicaments et de mieux caractériser et prévenir les risques liés à une utilisation en conditions réelles (25). Il a été mis en place pour le prasugrel en raison du risque hémorragique, mais également du risque de réaction d'hypersensibilité (dont l'angioedème) et du risque potentiel de mésusage.

Il est important de noter que le risque de survenue d'hémorragie n'est pas le seul effet indésirable des AAP. Il s'agit en revanche du risque lié à cette classe médicamenteuse. Cependant, chacun d'entre eux ont des effets indésirables qui leurs sont propres (par exemple dyspnée et bradycardie avec le Brilique ® (23)).

D'autre part, le mésusage des médicaments a également un impact économique. Les dépenses sur les AAP ont augmenté de, 243 millions d'euros en 2002, à 459 millions en 2006. Cette élévation des dépenses est en grande partie due à l'augmentation de l'utilisation de Plavix®. Or, sur cette période, les prescriptions non-conformes de Plavix® ont été estimées à 10% du montant des prescriptions d'AAP. Le mésusage du Plavix® aurait ainsi engendré 350 millions d'euros de dépenses injustifiées entre 2002 et 2006 (26).

Plusieurs acteurs sont responsables du bon usage du médicament. En effet, tous les professionnels de santé sont concernés, en particulier le médecin prescripteur, mais également le pharmacien dispensateur. Le patient est également concerné par le bon usage, c'est en effet lui qui prend le médicament et il doit donc être informé des conditions à respecter pour optimiser l'efficacité de son traitement et limiter les effets indésirables. Pour favoriser le bon usage, les professionnels de santé s'appuient sur les RCP des médicaments, mais aussi sur des référentiels produisant des recommandations de bon usage comme la HAS et l'ANSM (18).

Les sources sont ainsi multiples et parfois contradictoires, ce qui engendre une certaine complexité pour les professionnels de santé.

Le dialogue entre le pharmacien et le médecin est également un point central pour améliorer le bon usage des médicaments. Au cours de son communiqué du 22 mars, le collectif du bon usage a énoncé dix préconisations pour réduire l'iatrogénie à 5 ans dont « Encourager la coopération médecins-pharmaciens », « Accélérer, via le DMP, la mise à disposition des outils de partage des données patients », « Mettre en place un numéro vert à destination des médecins et pharmaciens » … Nous pouvons ainsi voir que le pharmacien est au cœur du dispositif pour lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse et est donc un garant du bon usage du médicament (27). Il joue un rôle sur les deux versants du bon usage. En effet, il possède aujourd'hui des outils pour intervenir au niveau de la prescription par l'analyse pharmaceutique de l'ordonnance. D'autre part, il intervient du côté du patient en apportant des informations et des conseils pour favoriser le bon usage du médicament.

Ainsi, l'utilisation des AAP doit s'inscrire dans une maitrise des risques. Le pharmacien d'officine fait partie des garants de ce bon usage qui, s'il n'est pas respecté, peut mettre en péril la sécurité des patients et a également un impact économique. C'est pourquoi il a été décidé de réaliser cette étude sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires en ambulatoire, notamment sur le versant « prescription ». Elle a en effet pour but de mettre en évidence la non-conformité des prescriptions d'AAP. Le bon usage du côté patient n'est pas abordé dans ce travail.

Objectifs de l'étude

L'objectif principal de cette étude est d'évaluer la conformité des prescriptions d'AAP issues de l'officine en fonction de l'AMM et des recommandations des sociétés savantes concernées. Les objectifs secondaires sont les suivants : mettre en avant les limites rencontrées par le pharmacien d'officine pour valider les prescriptions quotidiennement lors de la dispensation et évaluer la pertinence des informations disponibles à l'officine.

Présentation de l'article

1. Introduction

Les AAP sont des médicaments agissant sur l'hémostase primaire dans le but d'empêcher l'activation des plaquettes et donc la formation de thromboses. Ils sont utilisés dans la prévention primaire et secondaire de nombreuses pathologies athéro-thrombotiques (1,2). Utilisés depuis plusieurs dizaines d'années (plus de 50 ans pour l'aspirine (9)), ils représentent aujourd'hui une part importante des médicaments consommés en France. En 2013, l'analyse du marché pharmaceutique français classait les antithrombotiques au 6ème rang (en volume) des classes médicamenteuses les plus vendues en ville (15). En 2018, l'aspirine représentait 79% des AAP consommés en France, le clopidogrel 15%, les associations d'AAP 3%, le ticagrelor 2% et le prasugrel moins de 1% (selon la base open medic (16)).

Le bon usage du médicament consiste à utiliser le bon médicament, au bon moment, à la bonne dose et par le bon patient (18), permettant ainsi de lutter contre l'iatrogénie médicamenteuse (19). Cette dernière est responsable de 10 000 décès et 130 000 hospitalisations dont 45 à 70% seraient évitables (20). Malgré le rapport bénéfice/risque bien établi des AAP, le bon usage de ces derniers est primordial pour optimiser leur efficacité mais également limiter les risques liés à leur utilisation. En effet, un des principaux risques lié à l'utilisation de cette classe médicamenteuse est le risque hémorragique (28). Pour autant, le bon usage des AAP n'est pas toujours respecté, comme cela a pu être mis en évidence dans certaines études. En 1999, l'assurance maladie a montré que le clopidogrel n'était pas conforme à l'AMM et non médicalement justifié pour 30% des prescriptions (10). Une autre étude réalisée au centre hospitalier de Tours sur le bon usage des AAP et des anticoagulants, a montré que 5% des prescriptions avaient une indication hors AMM (17). Au-delà de l'impact

que peut avoir le mésusage des médicaments sur le patient, celui-ci a également un impact économique. Une étude a ainsi montré que le mésusage du clopidogrel était responsable de 350 millions d'euros de dépenses injustifiées entre 2002 et 2006 (10).

De nombreux acteurs jouent un rôle dans le bon usage du médicament (médecins, pharmaciens, infirmiers, patients…). Pour en assurer le bon usage, les professionnels de santé s'appuient sur de multiples sources parfois contradictoires (RCP des médicaments, référentiels produisant des recommandations de bon usage…). Comme le montre le collectif du bon usage dans ses préconisations de mars 2018, le pharmacien est au cœur du bon usage. Il joue un rôle important grâce à son analyse pharmaceutique des prescriptions et ses échanges avec les médecins. Il participe aussi à améliorer le bon usage du médicament par le patient à travers les conseils et les informations qu'il lui donne.

Les AAP sont ainsi dispensés quotidiennement à l'officine et ne sont pas toujours utilisés dans des conditions optimales. Leur mésusage entraîne un impact économique et peut de surcroit mettre en péril la sécurité des patients. Le pharmacien étant un des principaux acteurs responsables du bon usage du médicament, cette étude a pour objectif primaire d'évaluer la conformité des prescriptions issues de l'officine à l'AMM et aux différentes recommandations. Les objectifs secondaires sont de mettre en avant les difficultés que rencontrent quotidiennement les pharmaciens pour valider des prescriptions face au manque d'informations disponibles à l'officine ainsi que d'évaluer la pertinence de ces informations.

2. Matériel et méthode

Ce travail a consisté dans un premier temps à réaliser un recueil des AMM des différents AAP ainsi qu'un résumé des recommandations sur l'usage de ces derniers. Dans un second temps, une enquête sur le bon usage des AAP a été réalisée en récoltant les données puis en analysant la conformité des prescriptions d'AAP issues de l'officine aux différents référentiels étudiés dans la première partie. Une troisième partie a consisté en une recherche dans les dossiers du CHU Grenoble Alpes.

2.1 Résumés des AMM et des recommandations d'usage

2.1.1 Antiagrégants plaquettaires et indications inclus dans l'étude

Dans un premier temps, une sélection des AAP et des indications a été faite pour pouvoir construire les différents tableaux des AMM et recommandations. Les antiagrégants plaquettaires choisis pour cette étude sont l'aspirine, le clopidogrel, le ticagrelor et le prasugrel. Ce sont les AAP les plus prescrits. La ticlodipine n'a pas été choisie, car c'est un AAP qui n'est presque plus utilisé et qui ne fait plus partie des recommandations.

Les indications étudiées dans le cadre de ce travail sont les suivantes :

- Prévention primaire des événements athérothrombotiques
- Coronaropathies : pathologie coronarienne stable, SCA, pose de stent hors SCA, pontage aorto-coronarien hors SCA
- Valvulopathies : bioprothèse aortique, bioprothèse mitrale, bioprothèse tricuspide, réparation de valves mitrale ou tricuspide, TAVI

- Cardiopathies emboligènes : traitement interventionnel d'un foramen ovale perméable, foramen ovale perméable non fermé, trouble du rythme supraventriculaire
- Pathologies neurologiques : AIT/AVC, angioplastie intracrânienne, sténose carotidienne (asymptomatique, symptomatique), angioplastie carotidienne, endartériectomie carotidienne
- AOMI : asymptomatique, symptomatique, pose de stent, pontage
- Thrombocytémie essentielle

Les précisions concernant ces indications sont présentées dans un tableau disponible en annexe 1.

2.1.2 Tableaux présentant les AMM et les différentes recommandations d'usage

Sur la base des AAP choisis, un tableau résumant les différentes AMM des antiagrégants plaquettaires concernés par l'étude a été réalisé. Un deuxième tableau résumant les recommandations sur l'usage des AAP a ensuite été construit. Les référentiels retenus pour construire ce tableau sont les suivants : HAS, ANSM, ESC, SFC, SFH. Les tableaux des recommandations et des AMM ainsi construits ont donc servi de base pour l'analyse de conformité des prescriptions qui a suivi. Ces tableaux sont disponibles en annexe 2 et 3.

2.2 Étude de conformité à l'AMM et aux recommandations de prescriptions d'AAP en ambulatoire

2.2.1 Type, lieu et contexte de l'étude

L'étude menée dans le cadre de ce travail est une étude observationnelle, rétrospective. Elle a été réalisée au cours du stage de 6ème année de pharmacie d'officine, dans une pharmacie du centre-ville de Grenoble. Les résultats de cette étude sont basés sur des informations recueillies dans le cadre de la dispensation d'ordonnance contenant un antiagrégant plaquettaire. Le consentement oral et éclairé des patients était recueilli après une brève explication de l'étude, avant de commencer la collecte des informations nécessaires pour déterminer la conformité de la prescription aux recommandations.

2.2.2 Critères d'inclusions

Les prescriptions incluses dans l'étude devaient concerner des patients majeurs, prenant un ou des antiagrégants plaquettaires faisant partie de ceux sélectionnés pour l'étude, venant eux même chercher leur traitement à la pharmacie et ayant donné leur consentement éclairé. Seules les prescriptions dispensées entre le 01/12/18 et le 28/02/19 sont incluses dans cette étude.

2.2.3 Données recueillies

Les données recueillies ont été traitées de manière anonyme avec attribution d'un numéro sur la grille de recueil et sur tous les documents contenant les informations collectées. Pour faire la correspondance entre le patient et le numéro (nécessaire pour la 3ème partie de ce travail de thèse) une liste manuscrite a été établie avec les initiales et la date de naissance.

Les données à recueillir pour évaluer la conformité aux recommandations concernaient :

- Le patient : sexe, poids, taille, statut tabac
- Le(s) traitement(s) AAP : qualité du prescripteur, nom, dosage, posologie, date d'instauration, durée, indication
- Les contre-indications à l'utilisation de chacun des antiagrégants plaquettaires
- En cas de co-prescription d'un anticoagulant : nom, dosage, posologie et indication de ce dernier

D'autres données étaient recueillies pour pouvoir, en cas de double antiagrégation plaquettaire, évaluer la durée recommandée :

- Présence ou non de certaines pathologies et antécédents : diabète, néphropathie diabétique, HTA, coronaropathie sur de multiples vaisseaux, dialyse. Les antécédents de thrombose de stent, d'IDM, d'intervention coronarienne percutanée, d'hémorragie, de SCA, d'insuffisance cardiaque ou FEVG < 30 %
- La biologie : créatininémie, taux de cholestérolémie total, hémoglobinémie et leucocytémie

Le recueil de données ne portant que sur l'interrogatoire du patient, certaines données étaient régulièrement manquantes. À noter que ce manque de données n'entraînait pas l'exclusion du patient. La grille de recueil complète est disponible en annexe 4.

2.2.4 Analyse des données

Toutes les données recueillies ont été reportées dans un tableur Excel© permettant de faire un état des lieux des prescriptions d'AAP et donc une analyse descriptive. Puis, dans un

deuxième temps, la vérification de la conformité des prescriptions aux regards de l'AMM et des recommandations a été réalisée. Pour chaque prescription, la conformité ou non-conformité a été donnée en fonction de chaque référentiel choisi et étudié dans la première partie. La prescription était jugée non conforme à tel référentiel ou à l'AMM dès lors qu'un des critères (indication, posologie, durée de traitement) ne correspondait pas. De plus la conformité ou non à l'AMM ou aux recommandations a été évaluée sur la situation globale du patient le jour où ce dernier était inclus dans l'étude (et non pas par rapport à chaque indication). Pour une meilleure visualisation des résultats, les indications ont été regroupées dans des catégories d'indications plus larges (voir graphique en annexe 5).

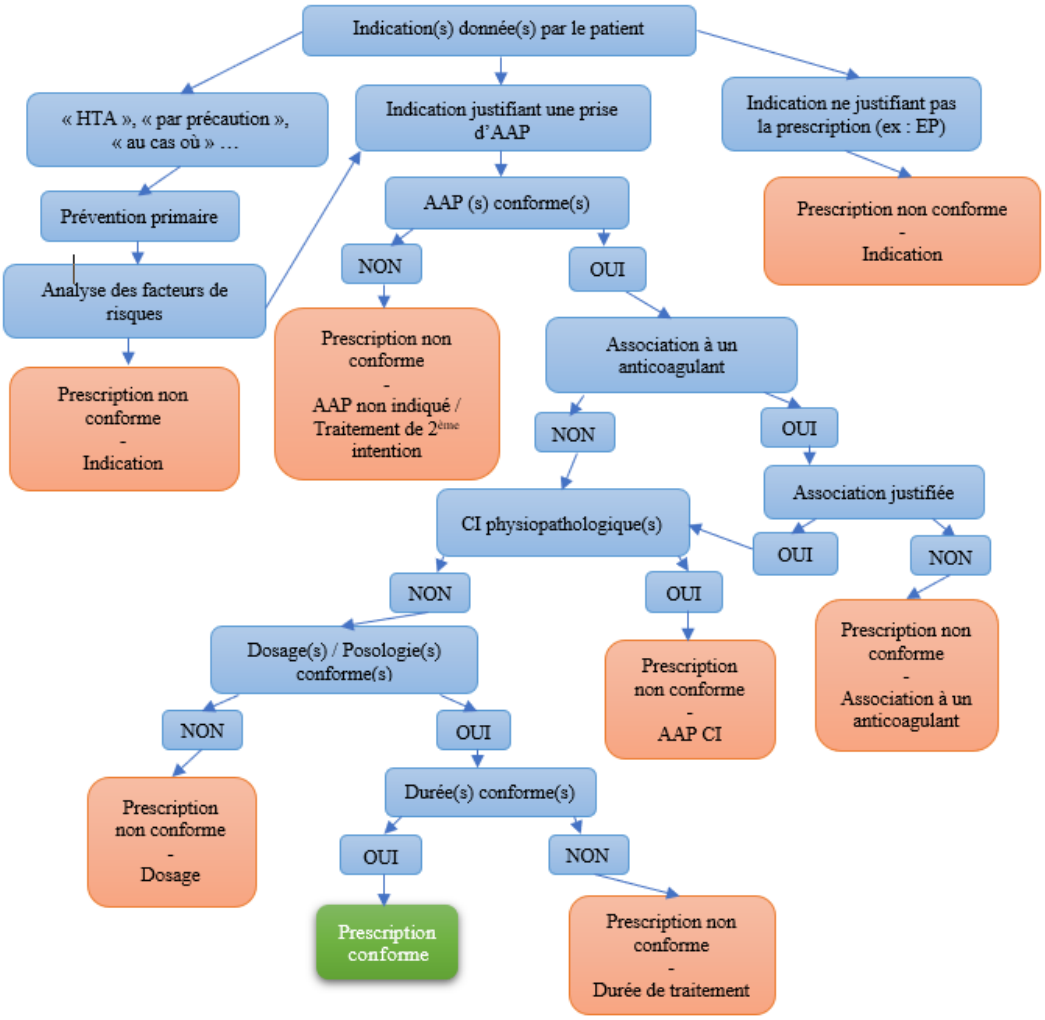


Figure 5 - Algorithme d'analyse des données (réalisé pour chaque prescription en fonction de chaque référentiel)

Les indications retenues ont été celles données par le patient, soit directement « j'ai fait un infarctus », « j'ai fait un AVC », « on m'a posé un stent » ... Soit expliquées avec leurs propres mots « j'ai les artères bouchées au niveau des jambes/du cou » par exemple. Dans d'autres cas, une interprétation était nécessaire. Au vu de la définition d'un angor stable, ont été classés dans cette catégorie les patients ayant donné comme indication : « j'ai fait un test d'effort ils ont vu une anomalie », « j'étais essoufflé mon médecin traitant m'a fait un ECG et m'a orienté vers un cardiologue qui m'a fait une échographie et un test d'effort, il voulait que je fasse une coronarographie, je l'ai refusée », « j'ai fait une coronarographie qui a montré des plaques d'athérome mais aucun stent n'a été posé ». En effet, une pathologie coronarienne stable peut être diagnostiquée sur la base de la clinique et des tests non-invasifs (biologie, échographie, ECG de repos, ECG d'effort…). Différentes situations se posent en fonction du niveau de risque :

- Risque faible : un traitement médicamenteux est mis en place.
- Risque intermédiaire : il y a mise en place d'un traitement médicamenteux et l'ICP est à considérer.
- Risque élevé : une ICP est réalisée (avec revascularisation si nécessaire) (4).

Dans l'étude, quand l'indication retenue était la pose de stent il s'agissait d'une pose dans le cadre d'une pathologie coronarienne stable ou instable. En revanche, si l'indication retenue était pathologie coronarienne stable cela signifiait qu'aucun stent n'avait été posé. D'autre part, ont été classés dans la catégorie SCA tous les patients ayant dit avoir « fait un infarctus » ou avoir eu une douleur thoracique.

Les patients savaient généralement qu'on leur avait posé un stent mais très peu savaient le type de stent (nu, actif…). Dans la plupart des cas l'information n'était pas

nécessaire pour conclure à la conformité. Pour les quelques patients où l'information importait, il a été décidé de prendre la situation la plus favorable.

2.3 Recherche complémentaire dans la base de données du CHU Grenoble Alpes

Pour répondre à un des objectifs secondaires de cette étude, nous avons vérifié que les informations données par le patient concordaient avec celle contenues dans les dossiers patients du CHU Grenoble Alpes. Ainsi, à la fin de la période de recueil de données à l'officine, une recherche dans les dossiers du CHU pour chaque patient interrogé a été réalisée (après accord de ces derniers lors de l'interrogatoire à l'officine et accord du CHU). Si des venues étaient répertoriées pour le patient, une étude des dossiers permettait de venir confirmer, compléter ou rajouter des informations par rapport à celles données par le patient à l'officine. Au vu des résultats de cette recherche, les informations qui ont été obtenues grâce au dossier CHU n'ont pas été utilisées pour l'analyse de conformité des prescriptions aux différents référentiels. Cette dernière a donc été basée uniquement sur les données recueillies auprès des patients à l'officine.

3. Résultats

3.1 Description de la cohorte et résultats du recueil des données

3.1.1 Description de la cohorte

L'étude a été réalisée auprès de 50 patients venus à l'officine avec une prescription d'antiagrégant plaquettaire entre 01/12/18 et le 28/02/19 et qui ont accepté de participer à l'enquête. Les moyennes d'âge ainsi que les écarts types sont représentés dans le tableau II.

Tableau II - Moyennes d'âge des patients inclus dans l'étude

	Moyenne d'âge	Ecart type (σ)
Femme	77,3	8,2
Homme	70,9	12,1
Total	73,5	11,1

La moyenne d'âge des patients inclus dans l'étude était de 73,5 ans. Le sex-ratio était de 1,5. Parmi les 50 patients, 10 étaient diabétiques et 32 souffraient d'HTA.

3.1.2 Résultats du recueil des données

Les principales données nécessaires pour conclure à la conformité ont pu être récoltées pour les 50 patients (médecin prescripteur, AAP prescrit, posologie, indication, durée…). En revanche, l'information sur le type de stent n'a été obtenue que pour un patient. Les informations sur la présence d'un diabète ou d'une hypertension, la consommation tabagique et l'utilisation de technique d'épuration extra-rénale ont été récoltées pour les 50 patients. Il en est de même, concernant les antécédents de thrombose de stent, d'IDM ou d'intervention coronarienne percutanée, de coronaropathie sur de multiples vaisseaux et d'hémorragie. En revanche, d'autres informations ont été plus difficiles à obtenir. Pour les antécédents

d'insuffisance cardiaque ou de FEVG <30%, l'information a été obtenue 1 fois sur les 50 patients, les valeurs de tension artérielle ont été obtenues pour 15 patients sur les 31 souffrant d'HTA. Concernant la biologie, la créatininémie a été obtenue pour 5 patients sur 50, la cholestérolémie, l'hémoglobinémie et la leucocytémie pour 3.

3.2 Etat des lieux de la prescription d'antiagrégants plaquettaires en ville

3.2.1 Description des indications, spécialités et prescripteurs

Pendant l'interrogatoire une des informations à récolter était l'indication justifiant la prescription de l'AAP. Les indications données par les patients sont détaillées sur la figure 6. Un patient pouvait avoir plusieurs indications justifiant la prise d'AAP. Ici, n=66.

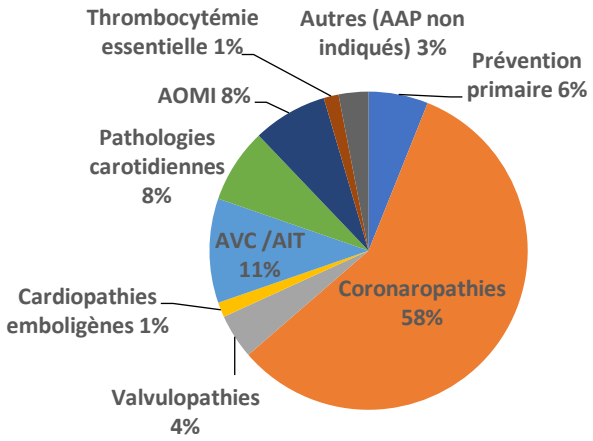


Figure 6 - Répartition des indications rencontrées lors de l'étude

La catégorie d'indication la plus rencontrée au cours de l'étude était celle des coronaropathies (58% des indications). Dans cette catégorie, la pose de stent représentait l'indication la plus fréquente (53%), venait ensuite le SCA (29% des coronaropathies). Enfin le PAC (10%) et la pathologie coronarienne stable seule (sans pose de stent associée) (8%). La deuxième catégorie d'indication était celle des AVC/AIT avec 11% puis la pathologie carotidienne et l'AOMI qui arrivaient en 3ème position avec 8% chacune.

La répartition des différents AAP prescrits aux patients inclus dans l'étude est représentée dans la figure 7.

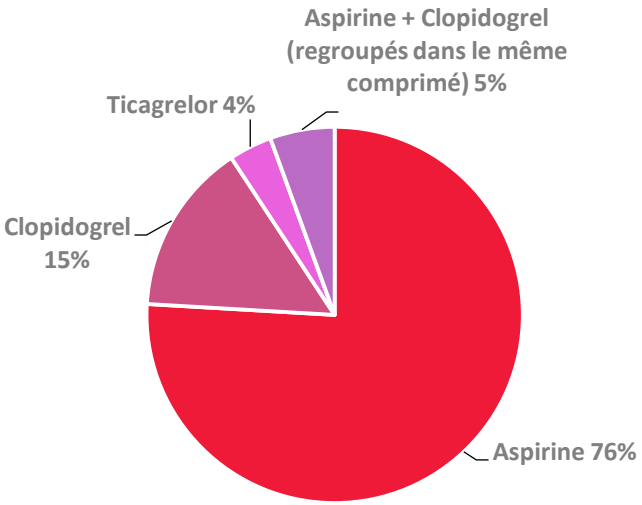


Figure 7 - Répartition des différents AAP retrouvés dans l'étude

L'AAP le plus utilisé chez les patients interrogés était l'aspirine à 76% (n=54) puis le clopidogrel à 15%. À eux seuls, ces deux AAP (clopidogrel et aspirine) représentaient (seuls ou associés) 96% des AAP prescrits. Le prasugrel n'était prescrit à aucun des patients inclus dans l'étude.

La répartition des dosages d'aspirine est représentée sur la figure 8.

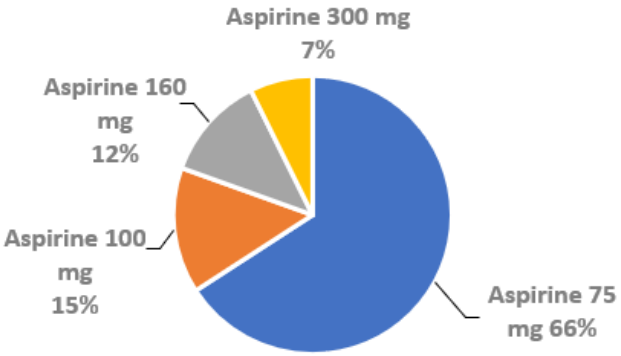


Figure 8 - Répartition des dosages d'aspirine

Les prescriptions d'aspirine à des dosages inférieurs ou égales à 100mg représentaient 81% des prescriptions. Tandis que les dosages à 160mg et 300mg représentaient respectivement 12% et 7% des prescriptions.

Les prescripteurs à l'origine des ordonnances rencontrées au cours de l'étude étaient pour 76 % des médecins généralistes. Sur les 24% restants, 20% étaient rédigées par des cardiologues. Ainsi, les 2 prescriptions n'émanant ni d'un généraliste ni d'un cardiologue, provenaient d'un chirurgien vasculaire et d'un angiologue.

3.2.2 Quels principes actifs prescrits dans quelles indications ?

L'aspirine était l'AAP le plus prescrit dans toutes les indications largement devant les autres AAP dans les coronaropathies (34 prescriptions sur 45) et les AVC/AIT notamment (6 prescriptions sur 7). Pour la prévention primaire, l'aspirine était retrouvée dans toutes les prescriptions. En revanche, le clopidogrel était presque à la hauteur de l'aspirine dans l'AOMI et les pathologies carotidiennes (3 prescriptions d'aspirine contre 2 de clopidogrel pour chacune de ces indications). Le ticagrelor était retrouvé uniquement dans le cadre des coronaropathies.

3.2.3 Quels prescripteurs pour quel AAP et quelle indication ?

Dans cette étude, les prescriptions d'aspirine et de clopidogrel émanaient principalement de médecins généralistes (4 fois plus que d'un cardiologue pour l'aspirine). Les prescriptions de Duoplavin® (aspirine + clopidogrel) émanaient pour 2 d'entre elles d'un cardiologue et pour la 3ème d'un médecin généraliste. Le ticagrelor, rencontré deux fois au cours de l'étude, était prescrit pour l'un par un médecin généraliste et pour l'autre par un

cardiologue. Parmi les prescriptions de clopidogrel, 2 étaient rédigées en association à de l'aspirine (Kardégic® ou Aspirine Protect®). L'une émanait d'un généraliste et la deuxième d'un cardiologue. Au total, sur les 7 doubles antiagrégations plaquettaires, 3 ordonnances étaient rédigées par un médecin généraliste et 4 par un cardiologue.

La figure 9 ci-dessous détaille le nombre de prescripteurs pour chaque indication.

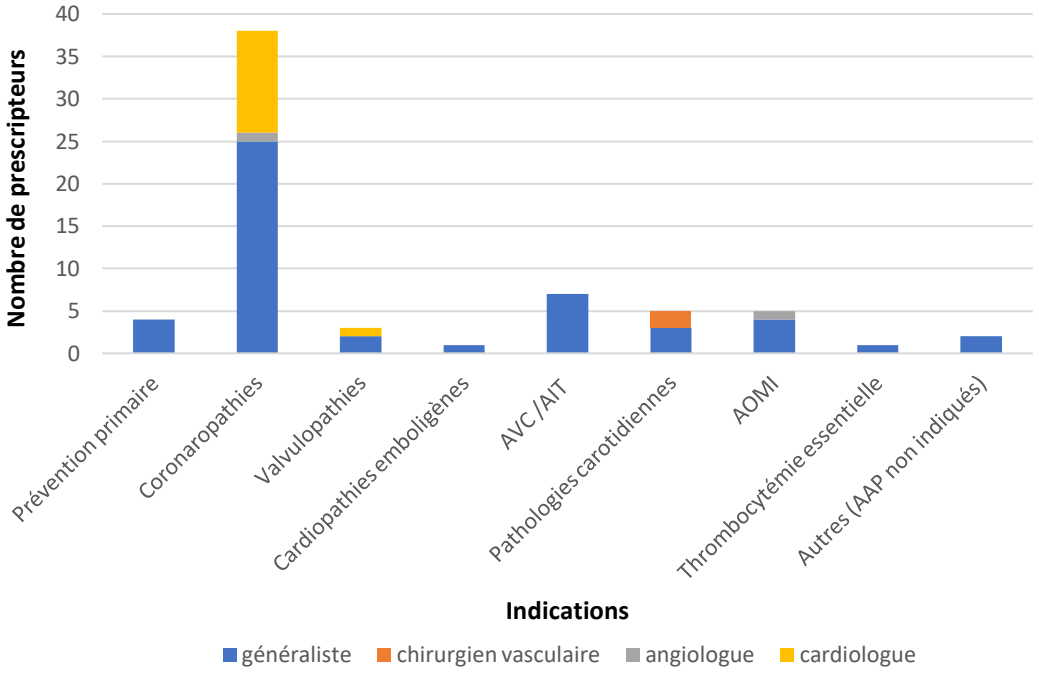


Figure 9 - Nombre de prescripteurs en fonction de l'indication

La totalité des prescriptions d'AAP pour la prévention primaire émanait de médecins généralistes. Pour les 28 coronaropathies, 13 provenaient d'un cardiologue et les autres d'un médecin généraliste. Dans les autres indications les médecins prescripteurs étaient essentiellement, voir uniquement, des médecins généralistes.

3.3 Conformité des prescriptions à l'AMM et aux recommandations

3.3.1 Conformité des prescriptions aux différents référentiels

Les prescriptions rencontrées pendant l'enquête ont été analysées à l'aide des informations récoltées pendant l'interrogatoire des patients. Le but était de déterminer si elles étaient conformes à l'AMM et aux différentes recommandations qui avaient été étudiées dans un premier temps. Aucune contre-indication physiopathologique n'a été relevée sur les 50 prescriptions d'AAP étudiées. Ainsi, 78% (n= 50) des prescriptions de l'étude étaient conformes à l'AMM. Les prescriptions conformes à au moins une des recommandations étudiées étaient de 76% (n=50) avec 75% (n=44) de conformité à la HAS, 71% (n=45) à l'ANSM et 55%(n=42) à l'ESC. L'unique prescription concernée par la SFH était conforme et 80% des 15 prescriptions concernées par la SFC étaient conformes.

Les prescriptions non-conformes à l'AMM étaient principalement rédigées par des médecins généralistes (9 prescriptions non-conformes sur 11). Il en est de même pour les prescriptions non-conformes aux recommandations (9 prescriptions sur 12).

3.3.2 Conformité des AAP aux différents référentiels

Les conformités aux référentiels pour chaque principe actif et association de principes actifs sont représentées dans la figure 10.

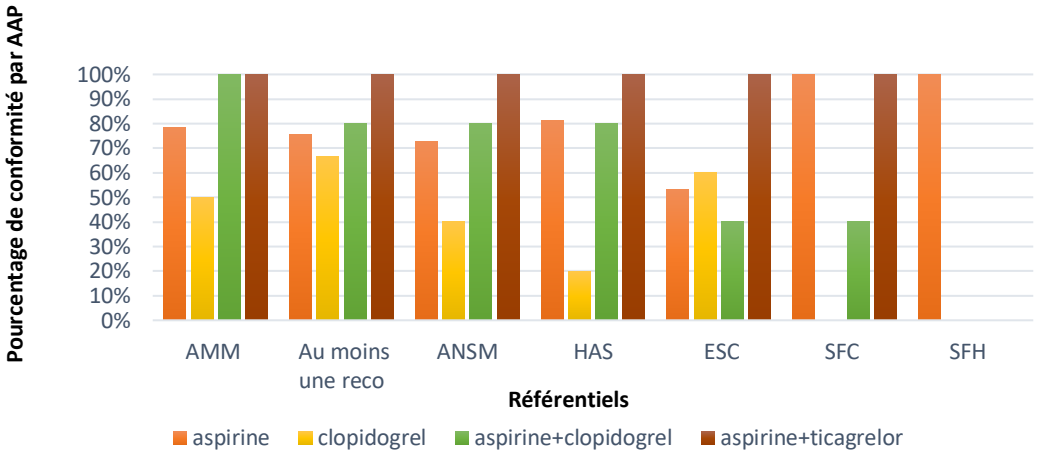


Figure 10- Pourcentage de prescriptions conformes par AAP en fonction des référentiels (AMM et recommandations)

Les prescriptions d'aspirine étaient conformes à 78% (n= 37) à l'AMM et à 76% (n= 37) à au moins une recommandation. Pour les prescriptions de clopidogrel :

- 50% (n=6) étaient conformes à l'AMM
- 67% (n=6) à au moins une recommandation
- 33% non conformes à l'AAM et conformes à aucune recommandation

Les prescriptions de doubles antiagrégations plaquettaires (aspirine et clopidogrel ou aspirine et ticagrelor) étaient toutes conformes à l'AMM. Celles avec l'association clopidogrel et aspirine étaient conformes à au moins une recommandation pour 80% (n=5).

Les prescriptions d'aspirine avaient des taux de conformité à la HAS (81%, n=32) et à l'ANSM (73%, n=33) supérieurs à celui de l'ESC (53%, n=30). Au contraire pour le

clopidogrel seul, qui avait un taux de conformité à l'ESC plus élevé (60%, n=5) par rapport à la HAS (20%, n=5) et à l'ANSM (40%, n=5). L'association aspirine et ticagrelor était conforme à toutes les recommandations qui la concernait. En revanche, les prescriptions associant aspirine et clopidogrel étaient conformes à 80% à la HAS (n=5) et à l'ANSM (n=5) et à seulement 40% à l'ESC (n=5) et à la SFC (n=5).

3.3.3 Types de non-conformités rencontrées

Les types de non conformités sont détaillés dans le tableau ci-dessous. Une prescription pouvait avoir jusqu'à 5 non-conformités.

Tableau III - Types et nombre de non-conformités des prescriptions en fonction des référentiels

Référentiels / Raisons de non-conformité	AMM	ANSM	HAS	ESC	SFC	Total
Indication	10	6	3	8	0	27
Dosage	0	2	2	4	0	8
Durée de traitement	1	2	2	4	3	12
Traitement de 2ème intention	0	3	4	1	0	8
Association à un anticoagulant	0	0	0	2	0	2
Total	11	13	11	19	3	57

Sur les 57 non-conformités retrouvées, 27, soit presque la moitié, étaient liées à un problème d'indication. Celle rapportée par le patient ne justifiait pas selon l'AMM et/ou les recommandations la prescription d'un AAP. Le deuxième type de non-conformité était la durée de traitement avec une incidence de 12. Ensuite venaient les problèmes de dosage et de « traitement de 2ème intention ». Ce type de non-conformité signifiant que l'AAP prescrit n'était pas celui qui devait être prescrit en première intention au vu de la situation et des informations à disposition.

Le non-respect de l'AMM était majoritairement dû à l'indication avancée par le patient qui ne faisait pas partie de l'AMM pour 10 prescriptions non-conformes sur 11. Pour l'ANSM, le principal motif de non-conformité était également l'indication pour 6 prescriptions sur 13, puis pour 3 le fait de ne pas avoir respecté le choix du traitement de première intention. Pour la HAS, la principale raison de non-conformité était la prescription d'un AAP qui devait être prescrit en 2ème intention pour 4 prescriptions sur 11. La non-conformité par problème d'indication n'arrivait qu'en deuxième position avec 3 prescriptions. Le premier type de non-conformité, si on se réfère à l'ESC, était l'indication (8 prescriptions sur 19), puis le dosage et la durée de traitement avec 4 prescriptions pour chacun.

La principale non-conformité pour l'aspirine était un problème d'indication avec 9 cas sur 16, puis le choix du dosage pour 4. La majorité des prescriptions de clopidogrel étaient non-conformes parce qu'il ne devait être utilisé qu'en 2ème intention après l'aspirine (2 cas sur 5). La durée de traitement incorrecte était l'unique raison de la non-conformité des prescriptions contenant l'association aspirine et clopidogrel.

3.4 Résultats de la recherche complémentaire dans les dossiers du CHU Grenoble Alpes

À la fin de l'enquête, une recherche dans les dossiers du CHU Grenoble Alpes a été réalisée dans le but de voir si les informations données par les patients au cours de l'enquête étaient fiables. Sur les 50 patients recherchés, aucune information n'a été retrouvée dans les dossiers pour 20 d'entre eux ; soit parce qu'ils n'avaient pas de venue au CHU, soit parce qu'aucun dossier n'évoquait les pathologies en question. Sur les 30 patients restants : les informations retrouvées dans les dossiers du CHU étaient identiques à celles récoltées grâce à

l'interrogatoire des patients pour 14 d'entre eux. Pour 14 autres, des informations supplémentaires ont été retrouvées, mais elles n'impactaient pas la conformité à l'AMM ou aux recommandations. Les différents types d'informations retrouvées étaient les suivantes : indication supplémentaire pour 6, information sur le type de stent (nus ou actifs) pour 7 et discordance de date pour 1 patient. Enfin, pour 2 patients, les informations retrouvées impactaient la conformité à l'AMM ou aux recommandations.

À l'issu du recueil des données à l'officine, il manquait pour conclure à la conformité de 3 ordonnances, l'information sur le type de stent. La recherche dans le dossier du CHU a permis de trouver le type de stent pour 1 patient. De plus, 6 patients avaient attribué la prise d'AAP à des indications qui ne justifiaient en réalité pas leur prescription (HTA, EP…). Les dossiers du CHU ont permis d'éclaircir la situation pour 3 d'entre eux, soit en apportant une nouvelle indication justifiant la prise d'AAP (1 patient) soit au contraire en confirmant la présence de l'indication donnée par le patient sans en apporter de nouvelle (2 patients).

4. Discussion

À notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur le bon usage des antiagrégants plaquettaires sur des prescriptions de ville. En effet, une étude avait été faite à Tours en 2016, sur le bon usage des antiagrégants plaquettaire et des anticoagulants, mais sur des prescriptions de patients entrant au centre hospitalier de Tours (17). Une autre étude a été réalisée en 2015 sur des patients de l'institut de cardiologie à Montréal (29).

Au total, 50 patients ont été inclus dans notre étude. La moyenne d'âge était de 73,5 ans ce qui est semblable à celle retrouvée dans l'étude de Tours (72,85 ans) (17). Le sex-ratio était de 1,5 ce qui est quasiment identique à l'étude de Tours (1,49) (17). Parmi les 50 patients, 20% étaient diabétiques et 64% souffraient d'HTA. Ces résultats sont inférieurs à ceux obtenus dans l'étude de Tours (33,5% de diabétiques et 71.22% d'hypertendus) (17). Cette différence peut s'expliquer par notre plus petite cohorte et par les sources d'informations multiples dans l'étude de Tours. Si l'on compare ces résultats à la population française, ils sont bien plus élevés puisque les diabétiques représentaient 5,4% de la population française en 2015 (30) et l'HTA 28% de la population française de plus de 35 ans (selon l'étude flash 2017) (31). Ceci s'explique par le fait que le diabète et l'HTA sont des facteurs de risque cardiovasculaire (32) et sont donc plus présents chez les patients inclus dans notre étude.

Selon le rapport du Drees, les coronaropathies sont plus fréquentes dans la population française (11,1% des comorbidités déclarées en 2014) que les AVC (3,9%) eux même plus fréquents que les AOMI et pathologies carotidiennes (qui n'apparaissent pas dans le classement) (33). Dans notre étude, nous retrouvons les catégories d'indications dans le même

ordre, avec cependant une sur-représentation des pathologies coronariennes (58% des prescriptions) par rapport aux AVC/AIT (11%). Dans la catégorie des coronaropathies, l'angor avec ou sans pose de stent représentait l'indication la plus fréquente dans notre étude (61%), venait ensuite les SCA (29% des coronaropathies). Le rapport du Drees (33) détaillait 3,8% d'IDM et 7,3% d'angors ce qui semble en accord avec nos résultats (environ 2 fois plus d'angors que d'IDM).

Les résultats obtenus dans notre étude concernant les AAP prescrits sont représentatifs de la population française. En effet, ils sont très proches de ceux retrouvés dans la base open medic (16) : 79% de prescriptions d'aspirine versus 76% dans notre étude, 16% de clopidogrel versus 15% dans notre étude, 2% de ticagrelor versus 4% dans notre étude, <1% de prasugrel dans la base open medic et aucun dans notre étude. Le prasugrel n'est presque plus prescrit selon notre étude, celle de Tours (17) et la base open medic (16). Cette constatation peut être expliquée par le plan de gestion des risques qui a été mis en place pour le prasugrel (25). Les doubles antiagrégations plaquettaires aspirine et clopidogrel sont plus nombreuses que l'association aspirine et ticagrelor. Ce résultat peut paraître étonnant, le clopidogrel (pro drogue) ayant une efficacité variable en fonction des individus. En revanche, le prasugrel et le ticagrelor n'ont pas l'AMM dans la pose de stent chez le coronarien stable ce qui limite leurs utilisations et peut expliquer nos résultats (34).

Ainsi, l'AAP le plus utilisé chez les patients interrogés était l'aspirine (76% des prescriptions) avec 34 prescriptions sur 45 dans les coronaropathies, 6 prescriptions sur 7 dans les AVC/AIT. Ces résultats concordent avec les AMM et recommandations. En effet, l'aspirine représente l'AAP de première intention dans la grande majorité des indications. Le clopidogrel est presque au même niveau que l'aspirine dans l'AOMI. Si nous nous référons à

l'ESC, ce dernier devrait même être préféré à l'aspirine dans cette indication. Cependant, il arrive en deuxième intention pour la HAS et l'ANSM, justifiant ainsi les résultats obtenus lors de cette étude. En revanche, il est plus étonnant de voir le clopidogrel se rapprocher de l'aspirine dans les pathologies carotidiennes alors que celui-ci n'est indiqué qu'en deuxième intention dans les recommandations et qu'il n'a pas l'AMM dans cette indication. Cependant, la conformité à un référentiel était jugée pour le patient dans sa globalité et non pathologie par pathologie. Un AAP bien indiqué dans une pathologie peut l'être moins dans une autre, apportant ainsi une limite à l'interprétation de ces résultats.

Sur les 50 prescriptions d'AAP, 4 avaient pour indication la prévention primaire des événements athérothrombotiques et concernaient l'aspirine. Il s'agissait toujours de prescriptions hors AMM (voir annexe 2). Du côté des autres référentiels, dès 2004 l'ESC ne recommande pas de prescription d'aspirine en prévention primaire en dehors de toutes pathologies cardiovasculaires. L'ANSM recommande la prescription d'aspirine en dernier recours une fois le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire envisagé. L'HAS recommande cette prescription dans la population générale en cas de risque cardiovasculaire « élevé » et chez les diabétiques en cas de risque « intermédiaire » à « élevé » (voir annexe 3). Toutes les prescriptions de prévention primaire de l'étude sont donc non-conformes selon l'ESC et l'ANSM. En revanche, 2 sont conformes selon la HAS. Une étude portant sur l'évaluation de prescriptions d'aspirine en prévention primaire avait montré un taux de prescription hors recommandation HAS/ANSM de 38,3% (35). Notre taux est donc plus élevé mais il ne porte que sur 4 prescriptions ce qui limite son interprétation. Depuis quelques années, la prescription d'aspirine en prévention primaire est sujette à controverse. Une méta-analyse publiée en janvier 2019 dans le JAMA a montré une diminution modeste du risque cardiovasculaire contre balancée par un risque accru de saignement majeur. Elle a également

spécifié l'absence d'impact sur la mortalité cardiovasculaire (36). D'autre part, 2 études ont donné des résultats beaucoup plus tranchés sur la question. L'étude « Arrive » chez des patients à risque cardiovasculaire modéré (37) et « Ascend » chez des diabétiques (38) ont conclu à un rapport bénéfice/risque défavorable de l'aspirine en prévention primaire dans ces deux populations. Ces résultats montrent qu'une réévaluation individualisée des prescriptions d'aspirine en prévention primaire, de préférence par un spécialiste est primordiale.

Selon l'ESC, un dosage supérieur à 100mg d'aspirine au long cours semble avoir une balance bénéfice/risque défavorable (39). Cette recommandation paraît être majoritairement suivie (81% des prescriptions dans notre étude). Cependant, on peut alors se demander pourquoi les dosages plus élevés sont encore prescrits (12% de prescriptions à 160mg et 7% à 300mg). Ces prescriptions peuvent être expliquées par la HAS et l'ANSM qui recommandent un dosage d'aspirine entre 75 et 160mg pour les coronaropathies et certaines sténoses carotidiennes, voir même une fourchette plus ample pour les AOMI et AIT/AVC (75-325 mg) (40,41).

L'étude de conformité des prescriptions a montré que 22% des patients inclus dans l'étude avaient une prescription non-conforme à l'AMM. Dans l'étude de Tours, 5% des prescriptions (anticoagulant et antiagrégant) étaient non pertinentes pour une indication hors AMM (17). Dans une autre étude sur des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez des patients très âgés parut en 2009, 15% des prescriptions avaient été jugées non-conformes à l'AMM (42). Ce résultat se rapproche plus du notre qui reste cependant élevé. Cela peut s'expliquer par la méthodologie employée dans notre étude avec aucun accès à des dossiers médicaux. Certaines prescriptions ont ainsi pu être jugées non-conformes par manque d'informations. Du côté des recommandations, 24% des patients inclus dans notre étude

avaient une prescription non-conforme à toutes les recommandations. Il semblerait donc que l'AMM soit légèrement plus respectée que les recommandations, mais la différence n'est pas très importante. Ce résultat, même s'il est à interpréter avec précaution du fait des biais de notre étude, interpelle toutefois. Il amène en effet à réfléchir sur la nécessité de réévaluer les prescriptions et ce même lorsqu'elles concernent des médicaments courants tel que l'aspirine.

Les résultats de la SFH et la SFC ne peuvent être interprétés du fait du peu de prescriptions incluses dans l'étude concernées par ces référentiels (SFH 1 prescription concernée, SFC 15 prescriptions). Les trois autres référentiels peuvent en revanche être comparés avec un nombre de prescriptions concernées semblables : 45 prescriptions concernées par l'ANSM, 44 pour la HAS et 42 pour l'ESC. Le premier référentiel qui semble être suivi par les prescripteurs est la HAS (75% de prescriptions concernées conformes) puis l'ANSM (71%). Ce sont ces deux référentiels qui sont les plus suivis pour l'aspirine : HAS (81%), l'ANSM (73%) contre 53% pour l'ESC. Ce dernier référentiel n'est suivi que pour un peu plus de la moitié des prescriptions d'AAP (55%). Cette constatation peut s'expliquer par la grande majorité de médecins généralistes dans notre étude. Ces derniers peuvent difficilement se tenir informés de toutes les recommandations spécifiques de chaque domaine et suivent donc des recommandations plus généralistes et résumées comme celles de la HAS/ANSM. Pour le clopidogrel, les taux de conformité les plus importants sont pour l'ESC avec 60% de prescriptions conformes contre 20% pour la HAS et 40% pour l'ANSM. Ce résultat peut s'expliquer par le fait que le clopidogrel intervient plus dans le cadre de double antiagrégation plaquettaire ou en deuxième intention après l'aspirine dans des situations que l'on peut qualifier de plus complexes. Pour l'association aspirine et clopidogrel, ce sont la HAS et l'ANSM qui sont les plus suivies, ce qui paraît assez étonnant étant donné

que les doubles antiagrégations plaquettaires sont débutées dans des contextes de pathologie aigue.

Les résultats de cette étude semblent montrer que ce sont les médecins généralistes qui respectent le moins l'AMM et les recommandations (9 prescriptions non-conformes à l'AMM sur 11 et 9 prescriptions non-conformes à toutes les recommandations sur 12). Cependant, il y a un biais concernant les prescripteurs, car dans notre étude, 76% des prescriptions émanaient de médecin généraliste. Les deux groupes sont donc peu comparables et l'interprétation de ce résultat est difficile. D'autre part, la prescription du médecin généraliste était la plupart du temps une reconduction d'une prescription issue au départ d'un spécialiste. Cette part prédominante de médecins généralistes nous permet en revanche, de voir que les patients ayant eu une pathologie cardiaque sont souvent amenés à consulter un spécialiste (20% de prescriptions provenant de cardiologue). En revanche les patients ayant des problèmes périphériques (AOMI…) ou d'AVC/ AIT semblent n'être que très peu revus par un spécialiste dans les suites chroniques (1 prescription de chirurgien vasculaire et 1 prescription d'angiologue). Dans notre étude, malgré cette part prédominante des médecins généralistes 4 doubles antiagrégations plaquettaires sur 7 étaient rédigées par un cardiologue. Cela s'explique par le fait que ces dernières sont mises en place à la suite d'un SCA ou d'une pose de stent, deux pathologies nécessitant un cardiologue dans leur prise en charge aigue.

Les résultats de conformité des prescriptions montrent qu'il y a globalement une meilleure conformité à l'AMM et aux recommandations des associations d'AAP que des AAP seuls. Les prescriptions associant deux AAP étaient toutes conformes à l'AMM et conformes à au moins une recommandation à 80% pour l'association aspirine et clopidogrel et à 100% pour aspirine et ticagrelor. Dans l'étude de Tours, le résultat inverse avait été trouvé avec plus de prescriptions non-pertinentes parmi les doubles AAP (17). Il est important de noter que les

associations d'AAP ne représentent que 14% des prescriptions dans notre étude ce qui induit un biais dans l'interprétation de ce résultat. Ce biais était aussi présent dans l'étude de Tours (5% des prescriptions) (17). Les prescriptions d'aspirine ont un taux de conformité plus élevé (78% conformes à l'AMM et 76% à au moins une recommandation) que le clopidogrel (50% conformes à l'AMM et 67% à au moins une recommandation). Ceci peut s'expliquer par le fait que l'aspirine est un médicament beaucoup plus ancien, que les prescripteurs utilisent depuis longtemps avec des contraintes de prescriptions moins ciblées que les autres AAP (gamme de dosage plus large par exemple). Toutes les prescriptions contenant le ticagrelor étaient conformes, ce résultat montre qu'il semble être utilisé avec plus de précautions que les autres AAP. Cependant, seulement 2 prescriptions de ticagrelor ont été incluses dans l'étude.

Une étude sur le bon usage du clopidogrel réalisée par l'assurance maladie en 1999, avait montré que seulement 54% de prescriptions de Plavix® étaient conformes à l'AMM(10), données concordantes avec celles que nous retrouvons. Ainsi, le respect de l'AMM pour les prescriptions de clopidogrel ne semble pas avoir beaucoup évolué. Dans cette même étude, les prescriptions jugées hors AMM avaient été classées en « médicalement justifiée » ou non, ce qui peut s'apparenter à la conformité aux recommandations. Ainsi, 30% avaient été jugées non-conforme à l'AMM et non médicalement justifiées. Dans notre étude, 33% des prescriptions de clopidogrel étaient jugées non-conforme à l'AMM et non médicalement justifiées (hors recommandations).

Une prescription pouvait être jugée non-conforme à l'AMM ou à une recommandation pour différentes raisons. Le type de non-conformité le plus fréquemment retrouvé était l'indication (27 cas parmi toutes les prescriptions et tous les référentiels). Ce type de non-conformité a été retrouvé au premier rang pour la plupart des référentiels : pour l'AMM elle

représentait notamment 10 prescriptions non-conformes sur 11, pour l'ANSM 6 prescriptions sur 13. Nous la retrouvons également au premier rang pour un certain nombre d'AAP avec par exemple 9 prescriptions d'aspirine non-conformes pour cette raison. Ce résultat interpelle, il montre en effet que la majeure partie des prescriptions ne sont pas conformes parce que l'AAP n'est pas indiqué et n'aurait donc jamais dû être prescrit. Un biais important est à prendre en compte : l'information sur l'indication ne provenait que du patient et a parfois dû être interprétée à travers les quelques informations données par le patient. De plus, c'est pour l'AMM qu'il y a le plus de non-conformités en lien avec l'indication. Ainsi, certains référentiels recommandent un AAP pour des indications hors AMM.

Le deuxième type de non-conformité était la durée de traitement (12 cas). Dans la plupart des pathologies justifiant la prise d'AAP, cette dernière est « à vie ». Cette non-conformité concernait donc essentiellement les associations d'AAP. C'était en effet l'unique raison de la non-conformité des prescriptions contenant l'association aspirine et clopidogrel. Ce résultat montre donc que les doubles antiagrégations plaquettaires étaient toute justifiées au moment de l'instauration de la prescription, mais que la réévaluation n'était pas faite ou mal faite. Le plus grand nombre de non-conformités pour la durée de prescription concernait l'ESC (4 prescriptions non-conformes sur 19). Ce résultat se justifie par le fait que l'ESC préconise des durées de double antiagrégations plaquettaires plus courtes que les autres référentiels. Cependant, les durées données dans les recommandations sont des fourchettes qui peuvent varier en fonction des risques hémorragiques et ischémiques évalués par le prescripteur pour chaque patient. Pour l'ESC, ces risques se calculent grâce aux DAPT et PRECISE score. Ces derniers n'ont jamais pu être calculés dans notre étude du fait du manque d'informations. À ce jour, il est donc impossible à l'officine de valider précisément

une durée de double antiagrégation plaquettaire, même si le risque hémorragique ou ischémique peut être approximativement évalué avec l'interrogatoire du patient.

Au troisième rang, deux types de non-conformités étaient retrouvés avec 8 cas : « traitement de 2ème intention » et « dosage ». La majorité des prescriptions de clopidogrel étaient non-conformes pour la raison « traitement de 2ème intention ». Ce résultat est expliqué par les recommandations où le clopidogrel arrive majoritairement en deuxième intention en cas de CI à l'aspirine. Le dosage était le deuxième type de non-conformité pour l'ESC avec 4 prescriptions sur 19 (après l'indication avec 8 cas). Ce résultat n'est pas étonnant, car l'ESC est le seul référentiel qui donne la fourchette la plus étroite et ne recommande pas les dosages au-delà de 100mg d'aspirine (voir annexe 3). Au contraire, pour l'AMM, ce type de non-conformité n'est jamais retrouvé. Les spécialités ayant toutes le même AMM quel que soit le dosage. Les problèmes de dosage n'étaient retrouvés que pour l'aspirine (4 prescriptions) étant donné que c'est le seul AAP disponible en différents dosages.

La recherche dans les dossiers du CHU a montré que 94% des patients inclus dans l'étude et dont des dossiers ont été trouvés au CHU connaissaient l'indication principale de leur AAP. Ce chiffre montre que l'on peut faire confiance au patient, qu'il connait globalement les pathologies l'amenant à prendre des AAP. Cependant, il faut rester prudent car pour 40% des patients les informations recueillies à l'officine n'ont pas pu être confrontées aux dossiers du CHU ce qui représente une proportion importante. Qui plus est, la généralisation de ce résultat à la connaissance des patients de leur pathologie ne peut être faite. En effet, les pathologies justifiant la prise d'AAP sont pour la plupart des pathologies marquantes pour les patients (AVC, SCA…) ce qui explique que ces derniers les citent aisément comme raison à la prise de leur médicament. De plus, cette étude a montré la

difficulté à obtenir certaines informations à l'officine. La recherche dans les dossiers médicaux a permis d'apporter des informations supplémentaires : indications supplémentaires justifiant également une prise d'AAP à 6 reprises, informations sur le type de stents pour 7 patients, antécédents d'AIT/ AVC justifiant la prise d'AAP pour 2 patients. Ces résultats montrent que la source « patient » semble être certes une source fiable, mais qui s'avère non-suffisante pour valider une prescription de façon précise et ainsi promouvoir le bon usage du médicament. A l'issu du recueil des données à l'officine, pour 9 patients des données étaient manquantes pour conclure à la conformité. Les dossiers du CHU n'ont pas apporté de nouvelles informations pour plus de la moitié d'entre eux. Ce résultat justifie la décision de ne pas intégrer les modifications apportées par les dossiers du CHU à nos résultats de l'enquête.

Cette étude comporte certaines limites, tout d'abord, il s'agit d'une petite cohorte de 50 patients qui peut ainsi manquer de puissance. D'autre part, notre étude est monocentrique ce qui peut induire un biais de sélection. En effet, la population fréquentant la pharmacie a un niveau de vie assez homogène qui n'est pas représentatif de tous les patients que l'on peut rencontrer dans différents secteurs géographiques. Les informations étaient recueillies grâce à l'interrogatoire des patients et non par un questionnaire ce qui induit un biais d'information. Les questions posées en premier lieu étaient des questions ouvertes, mais lorsqu'un patient ne connaissait pas l'indication de son traitement ou donnait une indication qui ne le justifiait pas, des questions fermées étaient alors posées pour vérifier qu'aucun autre antécédent n'existait et pouvait justifier la prescription. On se rend ainsi compte qu'il faut parfois aider le patient pour obtenir une information. Enfin, la principale limite de cette étude est l'unique source (le patient) utilisée pour conclure à la conformité des prescriptions.

5. Conclusion

Les résultats de cette étude illustrent la nécessité d'une réévaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires. En effet, un traitement peut être conforme à un instant donné sans que l'intérêt de le maintenir ne soit constant au cours du temps ; en raison d'une durée de traitement devant être limitée ou encore d'une modification des recommandations en lien avec les évolutions scientifiques. De plus, cette étude nous a permis de constater que la source « patient » est une source fiable mais non suffisante. La nécessité de croiser plusieurs sources pour valider une prescription apparaît donc comme indispensable.

Pour répondre à ces besoins, des outils sont en train de voir le jour à l'officine. Les bilans partagés de médication, nouvelles missions confiées aux pharmaciens d'officine, sont ainsi une opportunité de réévaluer l'intérêt de chaque médicament prescrit et d'échanger avec les autres professionnels de santé. D'autre part, le dossier médical partagé, source d'informations multiples, semble être un outil très prometteur pour pallier au manque d'informations disponibles à l'officine.

Conclusion générale

THÈSE SOUTENUE PAR : Manon BUISSON

TITRE : Bon usage des antiagrégants plaquettaires : enquête sur les bonnes pratiques en pharmacie d'officine

CONCLUSION : Les antiagrégants plaquettaires (AAP) sont des médicaments indiqués dans de nombreuses pathologies et dispensés fréquemment en pharmacie d'officine. Leur utilisation comporte des risques et le pharmacien fait partie des garants du bon usage permettant de limiter l'iatrogénie médicamenteuse et ses conséquences. Cette étude a pour objectif d'évaluer le bon usage des AAP sur la base de prescriptions dispensées en pharmacie d'officine au regard des recommandations en vigueur. L'objectif secondaire est d'évaluer la pertinence des informations disponibles à l'officine et de mettre en avant les informations manquantes aux pharmaciens d'officine pour valider une prescription.

En termes de méthodes, les patients ont été recrutés à l'officine au cours du stage de sixième année. L'analyse de conformité des prescriptions s'est basée sur les informations récoltées auprès des patients lors de la dispensation de l'ordonnance. Chaque prescription était ensuite confrontée à l'Autorisation de Mise sur le Marché et aux recommandations de la Haute Autorité de Santé, de l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et de la Société Européenne de Cardiologie. Enfin, pour juger de la pertinence des informations disponibles au quotidien à l'officine, les dossiers du CHU Grenoble Alpes ont été consultés, après accord des patients interrogés et du CHU.

Les résultats principaux sont les suivants : plus de 20% des prescriptions n'étaient conformes ni à l'AMM, ni à aucune des recommandations. Une grande majorité des non-conformités était en lien avec un problème d'indication (27 non-conformités sur 57). La recherche dans les dossiers patients du CHU a montré que 28 patients (sur les 30 dont des dossiers ont été retrouvés) avaient donné des informations fiables. Cependant, des informations étaient régulièrement manquantes (type de stent, biologie…).

La réévaluation des traitements apparait alors comme indispensable, en lien notamment avec les évolutions scientifiques et l'innovation thérapeutique. La formation

continue des professionnels de santé prend alors tout son sens. D'un autre côté, les bilans partagés de médication, nouvelles missions confiées aux pharmaciens d'officine, sont une opportunité de réévaluer l'intérêt de chaque médicament prescrit et permettent également d'échanger avec les professionnels de santé qui gravitent autour du patient. De plus, cette étude montre la nécessité de multiplier les sources d'information à l'officine pour réaliser une analyse approfondie des prescriptions. Le DMP est l'outil qui pourra sans doute répondre à ce besoin. D'autant plus que l'analyse pharmaceutique ne s'arrête pas à l'étude de conformité du traitement ; d'autres points sont à vérifier notamment les contre-indications, les interactions médicamenteuses et les posologies.

Un point essentiel non abordé dans cette étude est celui du patient et de son implication personnelle à l'égard de son traitement. Le pharmacien doit apporter les conseils adaptés au patient, l'aider à trouver des clés pour une prise optimale du traitement, via l'éducation thérapeutique notamment. Il est donc important d'agir sur tous les versants (analyse et optimisation des prescriptions, échange entre professionnels de santé, formation continue, conseils au patient…) pour promouvoir le bon usage des médicaments et donc améliorer et sécuriser la prise en charge des patients.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 26 Mai 15

LE DOYEN

Pour le Président
et par délégation
La Doyen de Pharmacie
Pr. Michel SEVE

Michel SEVE

LE DIRECTEUR DE THESE :

E. Bardier

LE TUTEUR UNIVERSITAIRE :

P Allenet

Bibliographie

1. Bellucci S. Physiologie de l'hémostase primaire. EMC - Hématologie. 2002;1-9 [Article 13-019-A-05].

2. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires/argumentaire. 2012;119.

3. Parker WAE, Storey RF. Ticagrelor: agonising over its mechanisms of action. Blood. 8 déc 2016;128(23):2595-7.

4. Interactions médicamenteuses, cytochromes P450 et P-glycoprotéine (Pgp) [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://www.hug-ge.ch/sites/interhug/files/structures/pharmacologie_et_toxicologie_cliniques/a5_cytochromes_6_2.pdf

5. VIDAL - Acide acétylsalicylique [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/20/acide_acetylsalicylique/

6. VIDAL - Clopidogrel [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/18256/clopidogrel/

7. VIDAL - Prasugrel [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/23137/prasugrel/

8. VIDAL - Ticagrélor [Internet]. [cité 8 mai 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/substances/23365/ticagrelor/

9. Elwood PC. Aspirin: past, present and future. Clin Med. 1 mars 2001;1(2):132-7.

10. BON USAGE DU MEDICAMENT- Plavix® (clopidogrel) - Un enjeu pour l'Assurance Maladie [Internet]. [cité 25 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/fileadmin/user_upload/documents/Synthese.pdf

11. Fiche info - EFIENT 10 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=65916489

12. Fiche info - BRILIQUE 90 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=61958462#HautDePage

13. Fiche info - TICLID 250 mg, comprimé pelliculé - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 22 sept 2019]. Disponible sur: http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/extrait.php?specid=62734606

14. ACC/AHA. Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary and Recommendations. :17.

15. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de medicaments en France en 2013. 2013;36.

16. ameli. Open Data - Médicaments - Open Médic [Internet]. [cité 28 avr 2019]. Disponible sur: http://open-data-assurance-maladie.ameli.fr/medicaments/index.php

17. Andre P, Cirot E, Maupoil V, Pourrat X, Schneider P-E. Antiagrégation plaquettaire et anticoagulation : étude prospective sur la pertinence des prescriptions des patients entrant au centre hospitalier universitaire de Tours. Université de Tour; 2016.

18. Bergmann J-F, Andrejak M, Bader J-P, Bamberger M, Bilbault P, Bordet R, et al. Le bon usage du médicament : définition, référentiels, périmètre et champ d'application. Therapies. 1 juill 2008;63(4):267-73.

19. Juillet Y. Le médicament: Optimisation du bon usage du médicament. Ann Pharm Fr. 1 mars 2005;63(2):119-24.

20. Iatrogénie médicamenteuse : 45 à 70% des accidents seraient évitables [Internet]. egora.fr. 2018 [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.egora.fr/actus-medicales/medicaments/37967-iatrogenie-medicamenteuse-45-a-70-des-accidents-seraient-evitables

21. Netgen. Peut-on poursuivre un traitement antiagrégant en cas d'hémorragie digestive haute ? [Internet]. Revue Médicale Suisse. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur:

https://www.revmed.ch/RMS/2012/RMS-358/Peut-on-poursuivre-un-traitement-antiagregant-en-cas-d-hemorragie-digestive-haute

22. McQuaid KR, Laine L. Systematic Review and Meta-analysis of Adverse Events of Low-dose Aspirin and Clopidogrel in Randomized Controlled Trials. Am J Med. 1 août 2006;119(8):624-38.

23. BRILIQUE - COMMISSION DE LA TRANSPARENCE [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-01/brilique_07-12-2011_avis_ct10968.pdf

24. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. EFIENT 10mg, comprimés - [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-Plan-de-Gestion-des-Risques-PGR2/EFIENT-10mg-comprimes

25. ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Médicaments faisant l'objet d'un plan de gestion des risques [Internet]. [cité 27 avr 2019]. Disponible sur: https://www.ansm.sante.fr/Activites/Surveillance-des-medicaments/Medicaments-faisant-l-objet-d-un-plan-de-gestion-des-risques/(offset)/2#paragraph_43952

26. etude_medoc_ufc.pdf [Internet]. [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: http://www.lefigaro.fr/assets/pdf/etude_medoc_ufc.pdf

27. Collectif bon usage du médicament : premiers résultats, 10 nouvelles pistes d'amélioration [Internet]. VIDAL. [cité 3 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/actualites/22641/collectif_bon_usage_du_medicament_premiers_resultats_10_nouvelles_pistes_d_amelioration/

28. BIEN VIVRE SON TRAITEMENT ANTICOAGULANTS ANTIAGRÉGANTS [Internet]. [cité 6 sept 2019]. Disponible sur: https://www.fedecardio.org/sites/default/files/Juill-2019-Anticoagulants-Web.pdf

29. Olechny M, Gaussem P. Evaluation rétrospective des pratiques d'utilisation des antiplaquettaires dans une cohorte de 143 patients de l'institut de cardiologie de Montré. Université Paris Descartes; 2015.

30. Federation française des diabétiques. Les chiffres du diabète en France [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.federationdesdiabetiques.org/information/diabete/chiffres-france

31. FLAHS2017_CFLHTA.pdf [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: http://www.comitehta.org/wp-content/uploads/2017/12/FLAHS2017_CFLHTA.pdf

32. Qu'est-ce que le risque cardiovasculaire ? [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.ameli.fr/assure/sante/themes/risque-cardiovasculaire/definition-facteurs-favorisants

33. esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://drees.solidarites-sante.gouv.fr/IMG/pdf/esp2017_5_principales_causes_de_deces_et_de_morbidite.pdf

34. G. Ducrocq, P.-G;Steg. Quelle place pour les nouveaux anti-agrégants plaquettaires dans la stratégie thérapeutique ? [Internet]. [cité 18 août 2019]. Disponible sur: https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S1878648012708315?token=D32D2DCA3A300865DD4646012F57FFB4B79BD320AEBA1481751B2FF346F7D9C8F3DBEABD437A35C0364DE488F9A5C523

35. David PIRES. PRESCRIPTION HORS RECOMMANDATIONS HAS ANSM DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES Etude en prevention primaire des maladies atheromateuses en medecine generale [Internet]. 2016 [cité 2 sept 2019]. Disponible sur: http://bibnum.univ-lyon1.fr/nuxeo/restAPI/preview/default/70ad5aae-afdd-45a1-8301-99b23d518560/default/

36. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events. JAMA. 22 janv 2019;321(3):277-87.

37. Gaziano JM, Brotons C, Coppolecchia R, Cricelli C, Darius H, Gorelick PB, et al. Use of aspirin to reduce risk of initial vascular events in patients at moderate risk of

cardiovascular disease (ARRIVE): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. The Lancet. 22 sept 2018;392(10152):1036-46.

38. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. N Engl J Med. 18 oct 2018;379(16):1529-39.

39. Patrono C. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. janv 2004;25(2):166-81.

40. Bon usage des agents antiplaquettaires - HAS [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettaires.pdf

41. Bon usage des agents antiplaquettaires - ANSM [Internet]. [cité 12 août 2019]. Disponible sur: https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/194fcef638d42481f19a2cd0f91f4fe1.pdf

42. Cadiou G, Adam M, Capet C, Legendre A-S, Kadri N, Landrin I, et al. Prescription des médicaments anti-agrégants plaquettaires chez les patients très âgés : un contexte à haut risque iatrogène. /data/revues/02488663/v30sS4/S0248866309008716/ [Internet]. 30 nov 2009 [cité 15 août 2019]; Disponible sur: https://www.em-consulte.com/en/article/233612

Annexes

Annexe 1 : Explication de chacune des indications sélectionnées pour l'étude

Indications	Explications
Prévention primaire	Prévention primaire des événements athérothrombotiques
Pathologie coronarienne stable	Prévention de la morbidité cardiovasculaire chez les patients atteints d'angor stable
SCA	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant eu un syndrome coronaire aigu
Coronarographie sans détails	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant eu une angioplastie coronaire
Coronarographie avec dilatation au ballon	
Stent(s) sans détails	
Stent(s) nu(s)	
Stent(s) actif(s)	
PAC	Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronaire
Remplacement de valve sans détails	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant eu un remplacement de valve cardiaque
RVA sans détails, biologique ou mécanique	
RVM sans détails, biologique ou mécanique	
RVT sans détails, biologique ou mécanique	
Réparation VM	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant eu une réparation de valve cardiaque
TAVI	Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients ayant eu un TAVI
Foramen ovale perméable (FOP) non fermé	Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients atteint de FOP
AVC	Prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux
AIT	Prévention secondaire des accidents ischémiques transitoires

<table>
<tr><td>Sténose carotidienne sans détails</td><td rowspan="3">Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients ayant une sténose carotidienne</td></tr>
<tr><td>Sténose carotidienne asymptomatique</td></tr>
<tr><td>Sténose carotidienne symptomatique</td></tr>
<tr><td>Angioplastie carotidienne</td><td>Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires après angioplastie carotidienne</td></tr>
<tr><td>Endariectomie carotidienne</td><td>Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients ayant eu une endariectomie carotidienne</td></tr>
<tr><td>AOMI sans détails</td><td rowspan="6">Prévention secondaire des événements athérothrombotiques chez des patients atteints d’artériopathie oblitérante des membres inférieurs</td></tr>
<tr><td>AOMI asymptomatique</td></tr>
<tr><td>AOMI symptomatique</td></tr>
<tr><td>AOMI avec stent</td></tr>
<tr><td>AOMI symptomatique avec stent</td></tr>
<tr><td>AOMI avec pontage</td></tr>
<tr><td>Thrombocytémie essentielle</td><td>Prévention des manifestations ischémiques chez les patients atteints de thrombocytémie essentielle</td></tr>
<tr><td>EP</td><td rowspan="2">L’utilisation d’antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire dans l’infarctus de stress (ou TAKO TSUBO) et dans l’embolie pulmonaire n’est pas indiquée.</td></tr>
<tr><td>Infarctus de stress</td></tr>
</table>

Annexe 2 : Tableau résumant les AMM des différents AAP sélectionnés

Spécialité	Indications dans l'AMM	Résumé	Contre-Indications
Kardégic 75mg Kardégic 160mg Kardégic 300mg	- Prévention des complications cardiovasculaires et cérébrovasculaires liées à l'athérosclérose chez les patients à haut risque vasculaire ayant une pathologie artérielle ischémique confirmée. - Réduction de l'occlusion des greffons après PAC. - Prévention AVC 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. **Posologie** : 1 sachet par jour	✓ Pathologie coronarienne stable, SCA, angioplastie coronaire, PAC ✓ AVC/AIT/sténose carotidienne ✓ AOMI ✕ Valvulopathies, TAVI, FOP ✕ Prévention primaire	- Allergie à l'aspirine ou autres AINS (allergie croisée), ou à l'un des excipients - Antécédents d'asthme induits par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche (AINS notamment) - Ulcère gastroduodénal en évolution - Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise - Patients atteints d'une mastocytose - Risque hémorragique - Insuffisance hépatique et rénale sévère - Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée - Grossesse, à partir du début du 6ème mois pour des doses d'aspirine supérieures à 100mg par jour
Aspirine protect 100mg Aspirine protect 300mg	- Prévention des complications secondaires cardiovasculaires et cérébrovasculaires chez les patients présentant une maladie athéromateuse ischémique. - Prévention des évènements thrombo-emboliques après chirurgie ou interventions vasculaires telles qu'angioplastie coronaire transluminale, pontage aorto-coronarien, endartériectomie carotidienne, shunt artérioveineux. - Réduction de l'occlusion des greffons après pontage aortocoronarien. **Posologie :** 1 comprimé par jour	✓ Pathologie coronarienne stable, SCA, angioplastie coronaire, PAC ✓ AVC/AIT/sténose carotidienne ✓ AOMI ✕ Valvulopathies, TAVI, FOP ✕ Prévention primaire	
Resitune 75mg Resitune 100mg	- 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 (PAC) ou un pontage infra-inguinal. - Angioplastie coronaire, en dehors de la phase aiguë. **Posologie :** 75 à 150mg par jour	✓ Pathologie coronarienne stable, SCA, angioplastie coronaire, PAC ✓ AVC/AIT ✕ Valvulopathies, TAVI, FOP ✕ Prévention primaire ✕ Sténose carotidienne ✕ AOMI	

Plavix 75mg (et ses génériques)	- Prévention secondaire des événements athérothrombotiques : o Infarctus du myocarde (datant de quelques jours à moins de 35 jours), d'un accident vasculaire cérébral ischémique (datant de plus de 7 jours et de moins de 6 mois) ou d'une artériopathie oblitérante des membres inférieurs établie. o SCA ST- et ST+, angor instable, angioplastie coronaire en association à l'acide acétylsalicylique (AAS). - Prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques dans la fibrillation auriculaire : o Chez les patients adultes souffrant de fibrillation auriculaire, qui présentent au moins un facteur de risque d'événements vasculaires, qui ne peuvent être traités par un antivitamine K (AVK) et qui présentent un faible risque de saignements, le clopidogrel est indiqué, en association avec l'AAS, dans la prévention des événements athérothrombotiques et thromboemboliques, incluant l'AVC. **Posologie :** 1 comprimé par jour Dans SCA ST- jusqu'à 12 mois selon les essais cliniques	✓ SCA, angioplastie coronaire **en association à l'aspirine** ✓ AVC datant de moins de 6 mois ou en lien avec une FA (AVK CI) ✓ AOMI ✗ Valvulopathies, TAVI, FOP ✗ Prévention primaire ✗ AIT / sténose carotidienne ✗ PAC, pathologie coronarienne stable	- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients. - Insuffisance hépatique sévère. - Lésion hémorragique évolutive (ulcère gastroduodénal ou hémorragie intracrânienne).
Duoplavin	- Prévention secondaire des événements liés à l'athérothrombose chez l'adulte déjà traité par le clopidogrel et l'acide acétylsalicylique (AAS) : SCA ST- et ST+, angor instable, angioplastie coronaire avec pose de stent. **Posologie :** 1 comprimé par jour Dans SCA ST- jusqu'à 12 mois selon les essais cliniques	✓ SCA, angioplastie coronaire ✗ Valvulopathies, TAVI, FOP ✗ Prévention primaire ✗ AIT/ AVC / sténose carotidienne ✗ PAC, pathologie coronarienne stable ✗ AOMI	CI de l'aspirine et du clopidogrel

Brilique 90mg	- Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes (en association avec l'acide acétylsalicylique) ayant : o Un syndrome coronaire aigu. o Des antécédents d'infarctus du myocarde et à haut risque de développer un événement athérothrombotique. **Posologie :** si SCA 90mg 2 fois par jour pendant 12 mois Si antécédent IDM à haut risque athérothrombotique 60mg 2 fois par jour → non commercialisé en France)	✓ SCA **en association à l'aspirine** × Valvulopathies, TAVI, FOP × Prévention primaire × AIT/ AVC / sténose carotidienne × PAC, pathologie coronarienne stable, angioplastie coronaire × AOMI	- Hypersensibilité - Saignement pathologique en cours - Antécédent d'hémorragie intracrânienne -Insuffisance hépatique sévère - Administration concomitante avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4
Efient 10 et 5mg	- Prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes (en association avec l'acide acétylsalicylique) avec un syndrome coronaire aigu (c'est-à dire angor instable, infarctus du myocarde sans sus-décalage du segment ST ou infarctus du myocarde avec sus-décalage du segment ST) traités par une intervention coronaire percutanée (ICP) primaire ou retardée. **Posologie :** 10mg / jour pendant 12 mois Diminution à 5mg/ jour chez personne âgée ou pesant moins de 60 kg	✓ SCA **en association à l'aspirine si intervention coronarienne percutané** × Valvulopathies, TAVI, FOP × Prévention primaire × AIT/ AVC / sténose carotidienne × PAC, pathologie coronarienne stable, angioplastie coronaire × AOMI	- Hypersensibilité - Saignement pathologique avéré -Antécédent d'AVC ou AIT -Insuffisance hépatique sévère

http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php#result

✓ = indication faisant partie de l'AMM

× = indication ne faisant pas partie de l'AMM

Annexe 3 : Tableau et texte résumant les recommandations de chaque référentiel sélectionné en fonction de chaque indication

<table>
<tr><th colspan="2">AAP

Pathologie</th><th>Aspirine</th><th>Clopidogrel</th><th>Ticagrelor</th><th>Prasugrel</th></tr>
<tr><td colspan="2">Prévention primaire</td><td>• HAS (1) ANSM (2):
-Population générale : aspirine seule (75-160 mg) si risque cardiovasculaire élevé (fatal > 5% calculé avec table SCORE).
-Diabétiques : risque élevé et intermédiaire aspirine (75-160 mg) envisageable si pas de risque élevé de saignement (pas d'antécédent d'hémorragie gastro-intestinale, pas d'ulcère digestif, pas d'utilisation concomitante de médicaments susceptibles d'induire un saignement tels que les AINS ou la warfarine)
+ ANSM ajoute : Le contrôle des facteurs de risque cardiovasculaire doit être envisagé avant la prescription d'aspirine (peut permettre de diminuer le risque cardiovasculaire et donc de diminuer les prescriptions d'aspirine)
• ESC (3) : Pas d'aspirine en prévention chez les patients non atteints de pathologie cardiovasculaire</td><td>/</td><td>/</td><td>/</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Coronaropathies</td><td>Pathologie coronarienne stable</td><td>• HAS (grade A) (1), ANSM (2) : 75-160 mg/j au long cours
• ESC (4) : 75 -150 mg/j au long cours (classe I niveau A)</td><td>• HAS (grade B) (1), ANSM (2), ESC (Classe I niveau B) (4) : 75 mg si CI à l'aspirine</td><td>/</td><td>/</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="4">• HAS (Grade A) (1), ANSM (2), ESC (5,6) (Classe I niveau A): bithérapie → aspirine + autre AAP puis aspirine seule

Choix des AAP :
• HAS (7) : Prasugrel ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus et/ou de moins de 60 kg en raison d'un risque hémorragique accru</td></tr>
</table>

	SCA (ST + et ST-)	• **ANSM précise les conditions d'utilisation du prasugrel et du ticagrelor** (2) : - Ticagrelor : choisi à la phase aiguë comme inhibiteur du récepteur P2Y12, intéressant pour des patients nécessitant une revascularisation urgente (tritronculaires, sténose du tronc coronaire gauche) du fait de son caractère irréversible - Prasugrel : si antécédents de thrombose de stent sous clopidogrel, test montrant une inhibition plaquettaire insuffisante sous clopidogrel, prasugrel choisi à la phase aiguë • **SFC** (8) **:** double antiagrégation plaquettaire = traitement personnalisé, adapté à chaque patient et situation clinique, à réévaluer régulièrement. Si pas de CI prasugrel et ticagrelor recommandé en 1ère intention (Classe Ib) • **ESC** (5,6) **(Classe I, niveau B) :** - Ticagrelor : En l'absence de CI recommandé pour tous les patients à risque modéré à élevé d'événement ischémique, peu importe la stratégie de traitement initiale (y compris ceux traités par clopidogrel → arrêt de celui-ci quand début du Ticagrelor) et si antécédent de thrombose de stent (9) - Prasugrel : patient ayant eu une ICP (anatomie des coronaires connue, Classe III niveau B), antécédent de thrombose de stent sous clopidogrel (9), si pas de CI (antécédent d'AVC ou AIT), non recommandé chez les plus de 75 ans, faible poids (<60kg), non recommandé si patient à haut risque hémorragique (10) - Clopidogrel : patient ne pouvant pas recevoir le prasugrel ou le ticagrelor ou devant recevoir une anticoagulation ou si fibrinolyse sans ICP - Une désescalade du traitement par inhibiteur P2Y12 (par exemple, passage du prasugrel ou du ticagrélor au clopidogrel) guidée par le test de la fonction plaquettaire peut être considérée comme une stratégie alternative en particulier pour les patients atteints de SCA dont on considère qu'une inhibition plaquettaire puissante de 12 mois ne convient pas (10). **Posologie :** • **HAS** (7)**, ANSM** (2) **:** Aspirine 75-160 mg/j + clopidogrel 75 mg/j Ou Aspirine 75-160 mg/j + prasugrel 10 mg/j Ou Aspirine 75- 160 mg/j + ticagrelor 180 mg/j • **ESC** (10) : idem qu'HAS, ANSM mais aspirine **75-100 mg (Classe I niveau A)** **Si patients de plus de 75 ans ou moins de 60 kg** → Prasugrel 5 mg/j

<table>
<tr><td></td><td></td><td colspan="4">Durée double antiagrégation plaquettaire :
• HAS (7) : 12 mois à moduler (+ de 12 mois si risque ischémique élevé (par exemple, thrombose de stent, récidive de SCA sous double antiagrégation plaquettaire, coronaropathie post infarctus/diffuse) et risque hémorragique bas (IIb, B)
• ANSM (2) : 12 mois
• SFC (8), ESC (10) :
- 12 mois (modulable, Classe I, niveau A)
ESC (10), (11)
- SCA et implantation de stent : arrêt double antiagrégation à 6 mois si haut risque hémorragique (Classe IIa niveau B) au-delà de 12 mois si bonne tolérance et patient à haut risque ischémique (> 50 ans avec au moins une des caractéristiques suivantes : >_65 ans, diabète nécessitant un traitement, un deuxième IDM, coronaropathie sur de multiples vaisseaux, insuffisant rénal avec Cl de créatinine < 60 ml/min) (Classe IIb, niveau A) → Ticagrelor préféré au clopidogrel et prasugrel dans ce cas (Classe IIb niveau B) utilisable jusqu'à 36 mois après le SCA
SFC (8) : modulable à 6 (voir 3 mois en cas de haut risque hémorragique) prolongation possible au-delà de 12 mois si bonne tolérance et patient à haut risque ischémique (jusqu'à 36 mois pour le ticagrelor)</td></tr>
<tr><td></td><td>Angioplastie au ballon ou pose de stent nu hors SCA</td><td>• HAS (1) et ANSM (2) : 75-160 mg/j au long cours (Grade A)
• ESC (10) : 75-100 mg/j au long cours (Classe I, niveau A)</td><td>• HAS (1) et ANSM (2) (grade B pour angioplastie, grade A pour stent nu) : Clopidogrel 75 mg/j associé à l'aspirine pendant 1 mois
• ESC (10), (11) (Classe I niveau A pour stent nu et Classe IIa niveau B pour ballon) : Clopidogrel 75 mg/j associé à l'aspirine pendant 6 mois (< 6 mois si patient à haut risque hémorragique (3 mois</td><td>• ESC (9) : Préféré si thrombose de stent en association avec l'aspirine pour minimum 12 mois voir plus si bien toléré (RQ : la plupart du temps thrombose de stent = SCA donc se référer à la partie SCA)</td><td>• ESC (9) : Préféré si thrombose de stent en association avec l'aspirine pour minimum 12 mois voir plus si bien toléré (RQ : la plupart du temps thrombose de stent = SCA donc se référer à la partie SCA)</td></tr>
</table>

			Classe IIa niveau A voir 1 mois Classe IIb niveau C) ou > 6 mois mais <30 mois si patient à haut risque ischémique, (Classe IIb, niveau A)) • **SFC** (8) : - Stent nu 75 mg/j associé à l'aspirine 1 mois - Angioplastie au ballon 75 mg/j associé à l'aspirine 6 mois		
	Pose de stent actif hors SCA	• **HAS** (1), **ANSM** (2) : 75-160 mg/j au long cours + **ANSM** (2) : cas extrêmes nécessitant un arrêt obligatoire des AAP (saignement…), durée minimale de la double antiagrégation plaquettaire : 6 semaines + **HAS** (1) : Si risque hémorragique haut, traitement anticoagulant ou intervention chirurgicale ne pouvant être différée → durée minimale de la double antiagrégation plaquettaire : 1 à 3 mois (IIb, C) • **ESC** (10) : 75-100 mg/j au long cours (Classe I, niveau A)	• **HAS** (1), **ANSM** (2) : Clopidogrel 75 mg/j associé à l'aspirine pendant 6 à 12 mois (grade A) • **SFC** (8) : - Stent actif 75 mg/j associé à l'aspirine 6 mois - Stent résorbable 75 mg/j associé à l'aspirine 12 mois • **ESC** (10), (11) : Clopidogrel 75 mg/j associé à l'aspirine pendant 6 mois (Classe I, niveau B) (< 6 mois si patient à haut risque	• **ESC** (9) : Préféré si **thrombose de stent** en association avec l'aspirine pour minimum 12 mois voir plus si bien toléré (RQ : la plupart du temps thrombose de stent = SCA donc se référer à la partie SCA)	• **ESC** (9) : Préféré si **thrombose de stent** en association avec l'aspirine pour minimum 12 mois voir plus si bien toléré (RQ : la plupart du temps thrombose de stent = SCA donc se référer à la partie SCA)

			hémorragique (3 mois Classe IIa niveau A voir 1 mois Classe IIb niveau C) ou > 6 mois mais < 30 mois si patient à haut risque ischémique, (Classe IIb, niveau A)) **Thrombose de stent** → à double dose si prasugrel et ticagrelor CI (9)		
	PAC hors SCA	• HAS (1), ANSM (2) : Aspirine (75-160 mg/j) au long cours (grade A) • ESC (11) : idem pathologie coronarienne stable	• **HAS** (1), **ANSM (2) :** Clopidogrel 75 mg/j associé à l'aspirine pendant 1 an en cas d'IDM (Grade A) • **HAS** (1), **ANSM** (2) **:** Clopidogrel 75 mg /j au long cours si CI à l'aspirine (Grade B) • **ESC** (11) **:** Pas de SCA pas de double antiagrégation plaquettaire Si SCA idem reco SCA	• **ANSM** (2) **:** Pas de sur risque • **ESC** (11) **:** Pas de SCA pas de double antiagrégation plaquettaire Si SCA idem reco SCA	• **ANSM** (2) **:** Pas recommandé (élévation du risque de saignement) • **ESC** (11) **:** Pas de SCA pas de double antiagrégation plaquettaire Si SCA idem reco SCA
TAKO TSUBO		• **ESC** (12) **:** Aspirine si athérosclérose coronaire concomitante			

<table>
<tr><td rowspan="7">Remplacement de valves</td><td colspan="5">HAS (1), ANSM (2), ESC (13) : Valves mécaniques = Anticoagulant (pas d'AAP dans cette indication)</td></tr>
<tr><td>Bioprothèse aortique</td><td colspan="4">• ESC (13) (Classe IIa, niveau C) : 75-100 mg/j pendant 3 mois et pas d'AAP au-delà de 3 mois si pas d'autres indications que la prothèse elle-même
• HAS (1) (Grade C), ANSM (2) : au long cours si athérosclérose associée</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Bioprothèse mitrale</td><td colspan="4">• HAS (Grade C) (1), ANSM (2) : au long cours si athérosclérose associée</td></tr>
<tr><td colspan="4">• ESC (13) (Classe IIa, niveau C) : AVK les 3 premiers mois et pas d'AAP au-delà de 3 mois si pas d'autres indications que la prothèse elle-même</td></tr>
<tr><td>Bioprothèse tricuspide</td><td colspan="4">• ESC (13) (Classe IIa, niveau C) : AVK les 3 premiers mois et pas d'AAP au-delà de 3 mois si pas d'autres indications que la prothèse elle-même</td></tr>
<tr><td>Réparation valves mitrale ou tricuspide</td><td colspan="4">• ANSM (2) : AVK pendant les 3 mois suivant la réparation (AAP non indiqués)
• ESC (13) : AVK pendant les 3 mois suivant la réparation</td></tr>
<tr><td>TAVI</td><td colspan="2">• HAS (1) (accord professionnel), ANSM (2), ESC (13) (Classe IIa, niveau C) : au long cours</td><td colspan="2">• ESC (13) : en association à l'aspirine pendant 3 mois (Classe IIa, niveau C)

Remarque : simple anti agrégation si risque hémorragique élevé (Classe IIb, niveau C)</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Cardiopathies emboligènes</td><td>Après traitement interventionnel d'un foramen ovale perméable</td><td colspan="2">• HAS (1) (accord professionnel), ANSM (2) : au long cours</td><td>• HAS (1) (accord professionnel), ANSM (2) : 75 mg/j en association à l'aspirine pendant 3 mois</td><td></td><td></td></tr>
<tr><td>Foramen ovale perméable non fermé</td><td colspan="5">• HAS (1) (grade A), ANSM (2) : si foramen ovale perméable + AVC/AIT traitement AAP (voir reco AVC/AIT)
+ANSM (2) : si thrombus veineux profond ou une autre indication à un traitement anticoagulant alors AVK et non AAP</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2">• HAS (1) (Grade A), ANSM (2) : 75-325 mg/j si CI formelle aux anticoagulants</td><td>• ANSM (2) : association à l'aspirine en alternative aux</td><td></td><td></td></tr>
</table>

	Trouble du rythme supra-ventriculaire		AVK si risque d'interaction entre AVK et d'autres médicaments, de difficultés de suivi ou d'équilibre des INR, de mauvaise observance du traitement /!\ pas recommandé si la CI aux AVK est un risque hémorragique		
Pathologie neurologique	AIT/AVC	• **HAS** (14) **:** /!\ si autres pathologies nécessitant un anticoagulant (FA, prothèse valvulaire mécanique…) poursuite de ce dernier et pas d'AAP mis en place sinon : Aspirine à 75-325 mg/j (grade A) ou clopidogrel 75 mg/J (grade B) : aspirine 1ère intention par rapport au clopidogrel en dehors des problèmes d'allergie. Rq : Association aspirine et dipyridamole plus recommandée (risque accru d'hémorragies et mauvaise tolérance) • **ANSM** (2) **:** aspirine 50-325 mg/j ou clopidogrel 75 mg/j au long cours (choix individualisé sur la base des facteurs de risque des patients, du coût, de la tolérance et des autres caractéristiques cliniques)			
	Angioplastie intracrânienne	• **HAS** (1) **(accord professionnel), ANSM** (2) **:** Aspirine (75 à 160 mg/j) et clopidogrel (75 mg/j) pour une période minimale de 1 à 3 mois suivi d'une simple anti-agrégation			
	Sténose carotidienne Asymptomatique	• **HAS** (1) (Grade B)**, ANSM** (2) **:** 75-325 mg/j pourrait réduire le risque d'événement vasculaire • **ESC** (15) **:** 75-100 mg si sténose asymptomatique >50% et faible risque hémorragique (Classe IIa, niveau C)	• **ESC** (15) **:** 75 mg/J si CI à l'aspirine (Classe IIa, niveau C)		
	Sténose carotidienne Symptomatique	• **ESC** (15) **:** 75-100 mg en monothérapie au long cours **(**Classe I, niveau A) • **ANSM** (2) **:** aspirine 75 à 325 mg/j • **HAS** (1) **:** 75-160 mg au long cours (grade A**)**	• **ESC** (15) **:** 75 mg/j si CI à l'aspirine **(**Classe I, niveau A)		

	Angioplastie carotidienne	• **ESC** (15) **:** 75-100 mg au long cours **(**Classe I, niveau A)	• **ESC** (15) (Classe I, niveau A) **:** 75 mg/j en association à l'aspirine pendant 1 mois minimum	/	/
		• **ANSM** (2) **:** association aspirine 75-160 mg/j et clopidogrel 75 mg/j pendant 1 mois minimum puis monothérapie (aspirine ou clopidogrel en fonction des caractéristiques du patient)			
	Endartériectomie carotidienne	• **HAS** (1) (Grade A), **ANSM** (2) **:** 75-325 mg/j avant et après intervention			
AOMI	Asymptomatique	**ANSM** (2), **HAS** (16), **ESC** (15) **(Classe III, niveau A) :** AAP pas indiqués			
	Symptomatique	• **HAS** (1) (grade A), **ANSM** (2) **:** 75-325 mg/j au long cours • **ESC** (15) **(classe I, niveau A) :** 75-100 mg/j au long cours **(**/!\ clopidogrel préféré Classe IIb, niveau B)	• **HAS** (1), **ANSM** (2) **:** 75mg/j si intolérance à l'aspirine • **ESC** (15) **(classe I, niveau A) :** 75mg/j (préféré à l'aspirine, Classe IIb, niveau B))		
	Stent	• **HAS** (16) (grade A), **ANSM** (2) **:** 75-325 mg/j au long cours	• **HAS** (16) **:** 75mg/j en association à l'aspirine pendant un mois • **ESC** (15) **:** 75mg/j en association à l'aspirine pendant un mois (Classe IIa, niveau C) puis au long cours seul		

		• **ESC** (15) **:** 75-100 mg en association au clopidogrel pendant 1 mois (Classe IIa, niveau C) puis au long cours seul (/!\ clopidogrel préféré, Classe IIb, niveau B))	(préféré à l'aspirine, Classe IIb, niveau B)) • **ANSM** (2) **:** 75mg/j si angioplastie complexe associer à l'aspirine pour 1 mois puis au long cours si intolérance à l'aspirine		
	Pontage	• **HAS** (1)**, ANSM** (2) **:** 75-325 mg/j au long cours • **ESC** (15) **:** 75-100 mg monothérapie au long cours (classe IIa, niveau B) (/!\ clopidogrel préféré, Classe IIb, niveau B))	• **ANSM** (2) **:** 75mg/j si intolérance à l'aspirine • **ESC** (15) : 75 mg/j en monothérapie au long cours (classe IIa, niveau B) (préféré à l'aspirine, Classe IIb, niveau B))		
Thrombocytémie essentielle		• **SFH** (17) **:** aspirine faible dose	Pas indiqué	Pas indiqué	Pas indiqué

Score de risque Hémorragique et Ischémique pour modification de la durée de la double antiagrégation plaquettaire (SFC) en post-SCA (8) **:**

- Score hémorragique « PRECISE-DAPT » (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy) : un score ≥ 25 est en faveur d'une réduction de la durée de la double antiagrégation plaquettaire

- Score ischémique « DAPT » : un score ≥ 2 est en faveur d'une poursuite de la durée de la double antiagrégation plaquettaire

	PRECISE-DAPT score	DAPT score	
Time of use	At the time of coronary stending	After 12 months of uneventful DAPT	
DAPT duration strategies assessed	Short DAPT (3-6 months) vs. Standard/long DAPT (12-24 months)	StandardDAPT (12 months) vs. Long DAPT (30 months)	
Score calculation	HB ≥2 11-5 11 10-5 ≤10 WBC ≤5 8 10 12 14 16 18 ≥20 Age ≤50 60 70 80 ≥90 CrCl ≥100 80 60 40 20 0 Prior Bleeding No Yes Score Points 0 2 4 6 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30	**Age** ≥ 75 65 to < 75 < 65 Cigarette smoking Diabetes tes mellitus MI at presentation Prior P a or prior MI Paclitaxel-eluting stent Stent diameter <3 mm CHF or LVEF <30 % Vein graft stent	 - 2 pt - 1 pt 0 pt + 1 pt + 1 pt + 1 pt + 1 pt + 1 pt + 1 pt + 2 pt + 2 pt
Score range	0 to 100 points	-2 to 10 points	
Decision making cut-off suggested	Score ≥ 25 → Short DAPT Score < 25 → Standard/long DAPT	Score ≥ 2 → long DAPT Score < 2 → Standard DAPT	
Calculator	www.precisedaptscore.com	www.daptstudy.org	

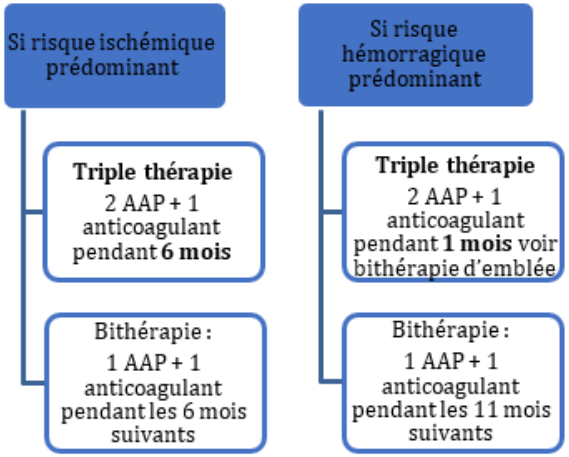
Association à un anticoagulant oral :

ESC (10) **: toujours s'assurer que l'association est indispensable au vu des risques (l'anticoagulant a-t 'il une réelle indication ?).** L'exposition à long terme des patients à une trithérapie est associée à un haut risque de saignement (dont 1 sur 10 sont fatals avec une moitié d'hémorragie intracrânienne et une deuxième moitié d'hémorragie gastro-intestinale).

Coronaropathies :

- **Si traitement médical** (pas de coronarographie) : Bithérapie pendant 12 mois (Clopidogrel ou aspirine + anticoagulant) puis anticoagulant oral seul

- **Si le patient a eu une coronarographie** (10) **:**



Puis au long cours anticoagulant oral seul (10)

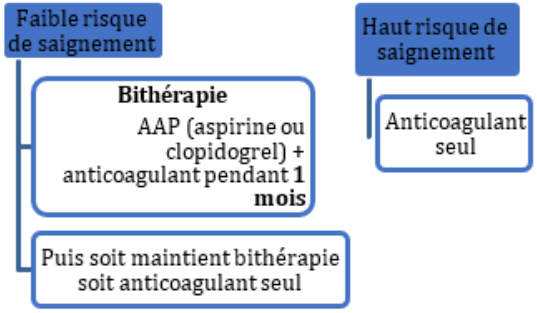
Remarques :

- AAP utilisés dans ces cas : aspirine (75–100 mg/j) et ou clopidogrel (75mg/j), pas de ticagrelor et prasugrel (10)
- AOD préférés aux AVK chez les patients atteints de FA non valvulaire nécessitant une anticoagulation et un traitement AAP (10)
- Si AVK : cible INR entre 2 et 2,5(10)
- Pour Dabigatran et Rivaroxaban utilisation des plus petites doses (10)
- Inhibiteur P2Y12 peuvent être utilisés (même les nouveaux) dans une bithérapie en alternative à une triple si CHA2DS2-VASc score de 1 (homme) ou 2 (femme) (9)
- Clopidogrel + anticoagulant oral = alternative à une triple thérapie si HAS-BLED ≥3 et faible risque de thrombose de stent (→ taux d'IDM, AVC, TVR ou thrombose de stent ne diffèrent pas significativement mais mortalité toutes causes est plus faible dans la double thérapie à 1 an) (9)

AOMI (15)

Toujours s'assurer de la nécessité d'une anticoagulation :

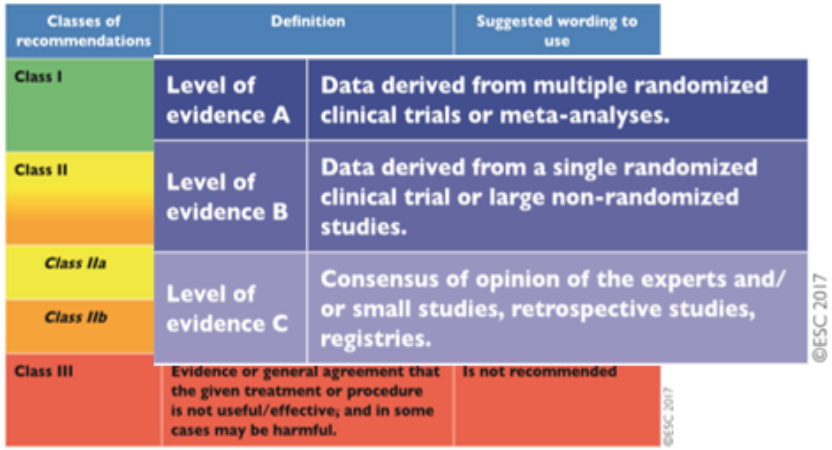
- **AOMI Asymptomatique, symptomatique ou chirurgie :** anticoagulant seul
- **Après revascularisation percutanée :** voir graphique ci-contre



Grade recommandation HAS/ANSM (18)

Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature (études thérapeutiques)	Grade des recommandations
Niveau 1 • Essais comparatifs randomisés de forte puissance. • Méta-analyse d'essais comparatifs randomisés. • Analyse de décision basée sur des études bien menées.	**A** Preuve scientifique établie.
Niveau 2 • Essais comparatifs randomisés de faible puissance. • Études comparatives non randomisées bien menées. • Études de cohorte.	**B** Présomption scientifique.
Niveau 3 • Études cas-témoins.	**C** Faible niveau de preuve.
Niveau 4 • Études comparatives comportant des biais importants. • Études rétrospectives. • Séries de cas.	

Classe et niveau recommandation ESC (11)



Bibliographie du résumé des recommandations

1. HAS, Haute Autorité de Santé. Bon usage des agents antiplaquettaires [Internet]. 2012 [cité 17 juill 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettaires.pdf

2. ANSM. BON USAGE DES AGENTS ANTIPLAQUETTAIRE [Internet]. 2012 [cité 22 juill 2018]. Disponible sur : https://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/6bedd36f664ffc2534161e3b75b7b483.pdf

3. ESC, European Society of Cardiology. Expert Consensus Document on the Use of Antiplatelet Agents The Task Force on the Use of Antiplatelet Agents in Patients with Atherosclerotic Cardiovascular Disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J. 2004;25(2):166-81.

4. ESC, European Society of Cardiology. Management of Stable Coronary Artery Disease [Internet]. 2014 [cité 14 août 2018]. Disponible sur : https://www.escardio.org/Guidelines/Clinical-Practice-Guidelines/Stable-Coronary-Artery-Disease-Management-of

5. ESC, European Society of Cardiology. Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation [Internet]. 2015 [cité 21 août 2018]. Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/article/37/3/267/2466099

6. ESC, European Society of Cardiology. Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation [Internet]. 2017 [cité 21 août 2018]. Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/2/119/4095042

7. HAS, Haute Autorité de Santé. Guide du parcours de soin-Maladie coronarienne stable [Internet]. 2016 [cité 7 sept 2018]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014-09/guide_mcs_web_2014-09-09_21-25-19_719.pdf

8. SFC, Société Française de Cardiologie. Double antiagrégation plaquettaire et Prise en charge de l'infarctus du myocarde avec SCA ST+ [Internet]. 2017 [cité 5 août 2018]. Disponible sur : https://sfcardio.fr/sites/default/files/pictures/Recos/double_antiagregation_sca_st.pdf

9. ESC/EACTS/EAPCI. Guidelines on myocardial revascularizationThe Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS)Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 1 oct 2014;35(37) :2541-619.

10. ESC/EACTS. Guidelines on myocardial revascularization. Eur Heart J [Internet]. 2018 [cité 29 oct 2018]; Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/advance-article/doi/10.1093/eurheartj/ehy394/5079120

11. ESC, European Society of Cardiology. Focused update on dual antiplatelet therapy in coronary artery disease developed in collaboration with EACTS | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. 2017 [cité 10 oct 2018]. Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/3/213/4095043

12. Wittstein IS, Prasad A, Sharkey S, Dote K, Akashi YJ, Cammann VL, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. ESC, European Society of Cardiology, éditeur. Eur Heart J. 7 juin 2018;39(22):2047-62.

13. ESC/EACTS. Guidelines for the management of valvular heart disease | European Heart Journal | Oxford Academic [Internet]. 2017 [cité 28 août 2018]. Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/article/38/36/2739/4095039#supplementary-data

14. HAS, Haute Autorité de Santé, Alamowitch S, Niclot P, Laurence M. Prévention vasculaire après un infarctus cérébral ou un accident ischémique transitoire. J Mal Vasc. 2018;33:S71.

15. ESC, European Society of Cardiology. Guidelines on the Diagnosis and Treatment of Peripheral Arterial Diseases, in collaboration with the European Society for Vascular Surgery (ESVS) [Internet]. 2017 [cité 4 sept 2018]. Disponible sur : https://academic.oup.com/eurheartj/article/39/9/763/4095038

16. HAS, Haute Autorité de Santé. Actes et prestations-Affection de longue durée- Artériopathie oblitérante des membres inférieurs [Internet]. 2018 [cité 2 sept 2018]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/liste_actes_presta_aomi_ald3.pdf

17. Thrombocytemie essentielle.pdf [Internet]. [cité 7 avr 2019]. Disponible sur : http://sfh.hematologie.net/hematolo/UserFiles/File/PDF/Thrombocytemie_essentielle.pdf

18. guide methodologique recommandations pour la pratique clinique.pdf [Internet]. [cité 26 août 2019]. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2011-01/guide_methodologique_recommandations_pour_la_pratique_clinique.pdf

Annexe 4 : Grille de recueil des informations

GRILLE DE RECUEIL

➢ Le patient

N° attribué :

Sexe : *(cocher la case)*
- ○ Masculin
- ○ Féminin

Poids : kg
Taille : cm

Fumeur(euse) : ☐ oui ☐ non

Biologie :
Créatininémie :
Taux de cholestérol total : en mmol/l
Hémoglobine : (en g/dl ou mmol/L)
Leucocyte : (en u/mcL ou 10^9/L)

➢ Traitements

Qualité du prescripteur :

Les antiagrégants plaquettaires :

- Nom (DCI + spécialité) :
- Dosage :
- Posologie :
- Date d'instauration : / /
- Durée :

Si deuxième antiagrégant :
- Nom (DCI + spécialité) :
- Dosage :
- Posologie :
- Date d'instauration : / /
- Durée :

Indications *(cocher la/les case(s))* **:**
- ○ Prévention primaire
- ○ Pathologie coronarienne stable (sans pose de stent)
- ○ SCA **date de(s) évènement(s) :** / /
- ○ Coronarographie pratiquée **date de(s) examen(s) :** / /

☐ Dilatation au ballon
☐ Stent(s), si oui nombre :
- ☐ Actif
- ☐ Nu
- ☐ Résorbable

- ☐ Stent actif au paclitaxel
- ☐ Diamètre de stent < 3 mm
- ☐ Stent dans un pontage veineux « vein graft stent»

- ○ Pontage : ☐ veine ☐ artère **date de(s) opérations(s) :**

- ○ Changement de valve : **dates de(s) opération(s) : / /**

☐ Aortique
☐ Mitrale
☐ Tricuspide
- ☐ Biologique
- ☐ Mécanique

- ○ TAVI **date de(s) opération(s) : / /**

- AOMI

Préciser si ☐ asymptomatique ☐ symptomatique ☐ stent (avec date) : / / ☐ pontage (avec date) : / /

- AVC **date de(s) évènement (s) :** / /
- AIT **date de(s) évènement(s) :** / /

- Sténose carotidienne : ☐ Asymptomatique ☐ Symptomatique
- Angioplastie carotidienne
- Endartériectomie carotidienne

➢ Autres pathologies :

- Diabète : ☐ non traité ☐ traité
- Néphropathie diabétique
- HTA : mm Hg, contrôlée : ☐ oui ☐ non
- Antécédent de thrombose de stent
- Antécédent d'IDM ou d'ICP
- Coronaropathie sur de multiples vaisseaux
- Plusieurs SCA
- Antécédents d'hémorragie/ hémorragie en cours
- Antécédents d'insuffisance cardiaque ou FEVG < 30 %
- Dialyse

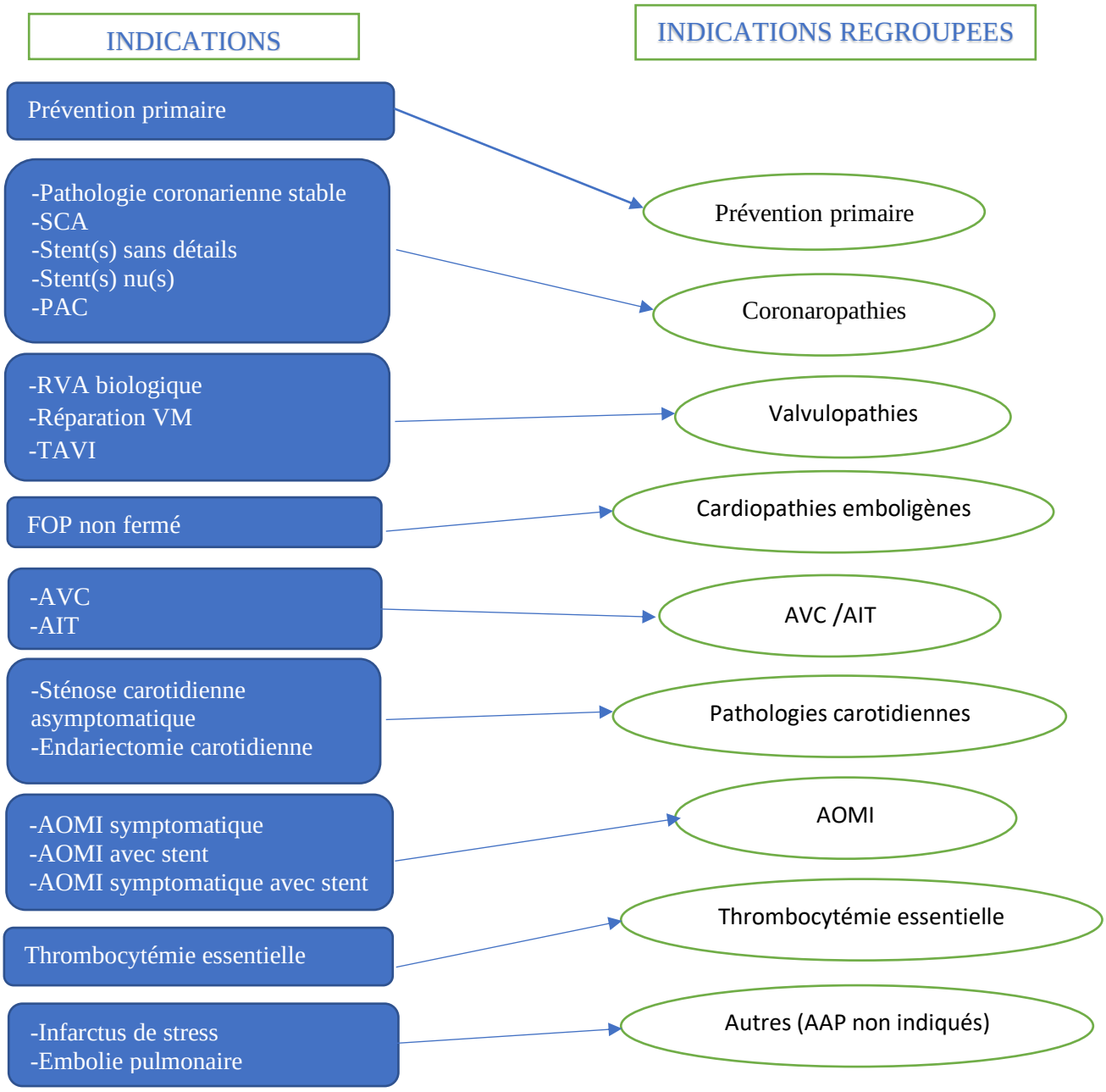
➢ Autre :

☐ Allergie à l'aspirine ou autres AINS (allergie croisée), ou autre AAP
☐ Antécédents d'asthme induit par l'administration de salicylés ou de substances d'activité proche (AINS notamment)
☐ Ulcère gastroduodénal en évolution
☐ Maladie hémorragique constitutionnelle ou acquise
☐ Patient atteint d'une mastocytose
☐ Risque hémorragique
☐ Insuffisance hépatique sévère
☐ Insuffisance cardiaque sévère non contrôlée

Si anticoagulant

Nom :
Dosage :
Posologie :
Indication :

Annexe 5 : Graphique représentant le regroupement des indications en catégories



Faculté de Pharmacie,
Université Grenoble Alpes

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 instruit(e) 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 des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque ».

Manon BUISSON

BON USAGE DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES : ENQUETE SUR LES BONNES PRATIQUES EN PHARMACIE D'OFFICINE

RÉSUMÉ : Les antiagrégants plaquettaires (AAP) sont très fréquemment dispensés à l'officine et leur mésusage peut avoir des conséquences pour le patient. Le pharmacien d'officine fait partie des garants du bon usage du médicament. Cette étude avait pour objectif d'évaluer le bon usage des AAP sur la base de prescriptions dispensées en pharmacie d'officine au regard des recommandations en vigueur. L'objectif secondaire était d'évaluer la pertinence des informations disponibles à l'officine et de mettre en avant les informations manquantes aux pharmaciens d'officine pour valider une prescription.

L'analyse de conformité a montré que plus de 20 % des prescriptions étaient hors AMM et hors recommandations, l'indication non pertinente étant la principale raison de non-conformité. La recherche dans les dossiers patients du CHU a montré que 28 patients (sur les 30 dont des dossiers ont été retrouvés) avaient donné des informations fiables.

Cette étude montre que la réévaluation des prescriptions est primordiale. La formation continue des professionnels de santé et la mise en place des bilans partagés de médication sont des outils qui permettent d'accroitre la qualité de cette réévaluation. D'autre part, la nécessité de multiplier les sources d'informations à l'officine pour permettre une analyse approfondie des prescriptions apparait comme indispensable. Le dossier médical partagé est un outil qui pourra sans doute répondre à ce besoin d'informations. Enfin, l'apport de conseils adaptés au patient et l'éducation thérapeutique sont essentiels, ils permettent en effet d'optimiser la prise du traitement par le patient et donc de promouvoir le bon usage des médicaments.

MOT CLES : Bon usage du médicament, antiagrégant plaquettaire, conformité aux recommandations scientifiques, pharmacie d'officine