



**HAL**  
open science

# Évaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé en ambulatoire : overuse, misuse et underuse

Thomas Pons

► **To cite this version:**

Thomas Pons. Évaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé en ambulatoire : overuse, misuse et underuse. Sciences du Vivant [q-bio]. 2021. dumas-03507474

**HAL Id: dumas-03507474**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03507474v1>**

Submitted on 3 Jan 2022

**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.



**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé  
en ambulatoire : overuse, misuse et underuse**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 10 Décembre 2021**

**Par Monsieur Thomas PONS**

**Né le 6 juin 1987 à Salon-de-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VILLANI Patrick**

**Président**

**Madame le Professeur DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur GENTILE Gaëtan**

**Assesseur**

**Madame le Docteur COUDERC Anne-Laure**

**Directeur**





**Faculté des sciences  
médicales et paramédicales**

Aix-Marseille Université

**Evaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé  
en ambulatoire : overuse, misuse et underuse**

# **T H È S E**

**Présentée et publiquement soutenue devant**

**LA FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES ET PARAMÉDICALES**

**DE MARSEILLE**

**Le 10 Décembre 2021**

**Par Monsieur Thomas PONS**

**Né le 6 juin 1987 à Salon-de-Provence (13)**

**Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine**

**D.E.S. de MÉDECINE GÉNÉRALE**

**Membres du Jury de la Thèse :**

**Monsieur le Professeur VILLANI Patrick**

**Président**

**Madame le Professeur DAUMAS Aurélie**

**Assesseur**

**Monsieur le Professeur GENTILE Gaëtan**

**Assesseur**

**Madame le Docteur COUDERC Anne-Laure**

**Directeur**





## FACULTÉ DES SCIENCES MÉDICALES & PARAMÉDICALES

<b>Doyen</b>	:	<b>Pr. Georges LEONETTI</b>
Vice-Doyen aux affaires générales	:	Pr. Patrick DESSI
Vice-Doyen aux professions paramédicales	:	Pr. Philippe BERBIS
Conseiller	:	Pr. Patrick VILLANI
<b>Assesseurs :</b>		
➤ aux études	:	Pr. Kathia CHAUMOITRE
➤ à la recherche	:	Pr. Jean-Louis MEGE
➤ à l'unité mixte de formation continue en santé	:	Pr. Justin MICHEL
➤ pour le secteur NORD	:	Pr. Stéphane BERDAH
➤ Groupements Hospitaliers de territoire	:	Pr. Jean-Noël ARGENSON
➤ aux masters	:	Pr. Pascal ADALIAN

### **Chargés de mission :**

➤ sciences humaines et sociales	:	Pr. Pierre LE COZ
➤ relations internationales	:	Pr. Stéphane RANQUE
➤ DU/DIU	:	Pr. Véronique VITTON
➤ DPC, disciplines médicales & biologiques	:	Pr. Frédéric CASTINETTI
➤ DPC, disciplines chirurgicales	:	Dr. Thomas GRAILLON

## ÉCOLE DE MEDECINE

<b>Directeur</b>	:	<b>Pr. Jean-Michel VITON</b>
------------------	---	------------------------------

### **Chargés de mission**

▪ PACES – Post-PACES	:	Pr. Régis GUIEU
▪ DFGSM	:	Pr. Anne-Laure PELISSIER
▪ DFASM	:	Pr. Marie-Aleth RICHARD
▪ DFASM	:	Pr. Marc BARTHET
▪ Préparation aux ECN	:	Dr Aurélie DAUMAS
▪ DES spécialités	:	Pr. Pierre-Edouard FOURNIER
▪ DES stages hospitaliers	:	Pr. Benjamin BLONDEL
▪ DES MG	:	Pr. Christophe BARTOLI
▪ Démographie médicale	:	Dr. Noémie RESSEGUIER
▪ Etudiant	:	Elise DOMINJON



### ÉCOLE DE DE MAIEUTIQUE

**Directrice** : **Madame Carole ZAKARIAN**

**Chargés de mission**

- 1<sup>er</sup> cycle : Madame Estelle BOISSIER
- 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Cécile NINA

### ÉCOLE DES SCIENCES DE LA RÉADAPTATION

**Directeur** : **Monsieur Philippe SAUVAGEON**

**Chargés de mission**

- Masso- kinésithérapie 1<sup>er</sup> cycle : Madame Béatrice CAORS
- Masso-kinésithérapie 2<sup>ème</sup> cycle : Madame Joannie HENRY
- Mutualisation des enseignements : Madame Géraldine DEPRES

### ÉCOLE DES SCIENCES INFIRMIERES

**Directeur** : **Monsieur Sébastien COLSON**

**Chargés de mission**

- Chargée de mission : Madame Sandrine MAYEN RODRIGUES
- Chargé de mission : Monsieur Christophe ROMAN

## PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	DEVRED Philippe
	ALDIGHERI René		DJIANE Pierre
	ALESSANDRINI Pierre		DONNET Vincent
	ALLIEZ Bernard		DUCASSOU Jacques
	AQUARON Robert		DUFOUR Michel
	ARGEME Maxime		DUMON Henri
	ASSADOURIAN Robert		ENJALBERT Alain
	AUFFRAY Jean-Pierre		FAUGERE Gérard
	AUTILLO-TOUATI Amapola		FAVRE Roger
	AZORIN Jean-Michel		FIECHI Marius
	BAILLE Yves		FARNARIER Georges
	BARDOT Jacques		FIGARELLA Jacques
	BARDOT André		FONTES Michel
	BERARD Pierre		FRANCES Yves
	BERGOIN Maurice		FRANCOIS Georges
	BERLAND Yvon		FUENTES Pierre
	BERNARD Dominique		GABRIEL Bernard
	BERNARD Jean-Louis		GALINIER Louis
	BERNARD Jean-Paul		GALLAIS Hervé
	BERNARD Pierre-Marie		GAMERRE Marc
	BERTRAND Edmond		GARCIN Michel
	BISSET Jean-Pierre		GARNIER Jean-Marc
	BLANC Bernard		GAUTHIER André
	BLANC Jean-Louis		GERARD Raymond
	BOLLINI Gérard		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BONGRAND Pierre		GIUDICELLI Sébastien
	BONNEAU Henri		GOUDARD Alain
	BONNOIT Jean		GOUIN François
	BORY Michel		GRILLO Jean-Marie
	BOTTA Alain		GRIMAUD Jean-Charles
	BOTTA-FRIDLUND Danielle		GRISOLI François
	BOURGEADE Augustin		GROULIER Pierre
	BOUVENOT Gilles		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BOUYALA Jean-Marie		HASSOUN Jacques
	BREMOND Georges		HEIM Marc
	BRICOT René		HOUEL Jean
	BRUNET Christian		HUGUET Jean-François
	BUREAU Henri		JAQUET Philippe
	CAMBOULIVES Jean		JAMMES Yves
	CANNONI Maurice		JOUBE Paulette
	CARTOUZOU Guy		JUHAN Claude
	CAU Pierre		JUIN Pierre
	CHABOT Jean-Michel		KAPHAN Gérard
	CHAMLIAN Albert		KASBARIAN Michel
	CHARPIN Denis		KLEISBAUER Jean-Pierre
	CHARREL Michel		LACHARD Jean

CHAUVEL Patrick  
CHOUX Maurice  
CIANFARANI François  
CLAVERIE Jean-Michel  
CLEMENT Robert  
COMBALBERT André  
CONTE-DEVOLX Bernard  
CORRIOL Jacques  
COULANGE Christian  
CURVALE Georges  
DALMAS Henri  
DE MICO Philippe  
DELPERO Jean-Robert  
DESSEIN Alain  
DELARQUE Alain  
DEVIN Robert

MM MICHOTEY Georges  
MIRANDA François  
MONFORT Gérard  
MONGES André  
MONGIN Maurice  
MUNDLER Olivier  
NAZARIAN Serge  
NICOLI René  
NOIRCLERC Michel  
OLMER Michel  
OREHEK Jean  
PAPY Jean-Jacques  
PAULIN Raymond  
PELOUX Yves  
PENAUD Antony  
PENE Pierre  
PIANA Lucien  
PICAUD Robert  
PIGNOL Fernand  
POGGI Louis  
POITOUT Dominique  
PONCET Michel  
POUGET Jean  
PRIVAT Yvan  
QUILICHINI Francis  
RANQUE Jacques  
RANQUE Philippe  
RICHAUD Christian  
RIDINGS Bernard  
ROCHAT Hervé  
ROHNER Jean-Jacques  
ROUX Hubert

LAFFARGUE Pierre  
LAUGIER René  
LE TREUT Yves  
LEVY Samuel  
LOUCHET Edmond  
LOUIS René  
LUCIANI Jean-Marie  
MAGALON Guy  
MAGNAN Jacques  
MALLAN- MANCINI Josette  
MALMEJAC Claude  
MARANINCHI Dominique  
MARTIN Claude  
MATTEI Jean François  
MERCIER Claude  
METGE Paul

VANUXEM Paul  
VERVLOET Daniel  
VIALETES Bernard  
WEILLER Pierre-Jean

ROUX Michel  
RUFO Marcel  
SAHEL José  
SALAMON Georges  
SALDUCCI Jacques  
SAMBUC Roland  
SAN MARCO Jean-Louis  
SANKALE Marc  
SARACCO Jacques  
SARLES Jacques  
SARLES - PHILIP Nicole  
SASTRE Bernard  
SCHIANO Alain  
SCOTTO Jean-Claude  
SEBAHOUN Gérard  
SEITZ Jean-François  
SERMENT Gérard  
SOULAYROL René  
STAHL André  
TAMALET Jacques  
TARANGER-CHARPIN Colette  
THIRION Xavier  
THOMASSIN Jean-Marc  
UNAL Daniel  
VAGUE Philippe  
VAGUE/JUHAN Irène

## EMERITAT

### 2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

### 2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

### 2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

### 2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

### 2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

### 2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

### 2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

**2015**

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

**2016**

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETES Bernard	31/08/2019

**2017**

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBBAHOUN Gérard	31/08/2018

**2018**

M. le Professeur	MARANINCHI Dominique	31/08/2021
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2019
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2019

**2019**

M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2020

M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2020
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2020
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2020
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2020
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2020
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2020

2020

M. le Professeur	DELPERO Jean-Robert	31/08/2023
M. le Professeur	GRIMAUD Jean-Charles	31/08/2023
M. le Professeur	SAMBUC Roland	31/08/2023
M. le Professeur	SEITZ Jean-François	31/08/2023
M. le Professeur	BERLAND Yvon	31/08/2022
M. le Professeur	CHARPIN Denis	31/08/2022
M. le Professeur	CLAVERIE Jean-Michel	31/08/2022
M. le Professeur	FRANCES Yves	31/08/2022
M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2021
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2021
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2021
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2021
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2021

## Honoris causa

<b>1967</b>	
MM. les Professeurs	DADI (Italie) CID DOS SANTOS (Portugal)
<b>1974</b>	
MM. les Professeurs	MAC ILWAIN (Grande-Bretagne) T.A. LAMBO (Suisse)
<b>1975</b>	
MM. les Professeurs	O. SWENSON (U.S.A.) Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)
<b>1976</b>	
MM. les Professeurs	P. FRANCHIMONT (Belgique) Z.J. BOWERS (U.S.A.)
<b>1977</b>	
MM. les Professeurs	C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.) C.GIBBS (U.S.A.) J. DACIE (Grande-Bretagne)
<b>1978</b>	
M. le Président	F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)
<b>1980</b>	
MM. les Professeurs	A. MARGULIS (U.S.A.) R.D. ADAMS (U.S.A.)
<b>1981</b>	
MM. les Professeurs	H. RAPPAPORT (U.S.A.) M. SCHOU (Danemark) M. AMENT (U.S.A.) Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne) S. REFSUM (Norvège)
<b>1982</b>	
M. le Professeur	W.H. HENDREN (U.S.A.)
<b>1985</b>	
MM. les Professeurs	S. MASSRY (U.S.A.) KLINSMANN (R.D.A.)
<b>1986</b>	
MM. les Professeurs	E. MIHICH (U.S.A.) T. MUNSAT (U.S.A.) LIANA BOLIS (Suisse) L.P. ROWLAND (U.S.A.)



<b>1987</b>	
M. le Professeur	P.J. DYCK (U.S.A.)
<b>1988</b>	
MM. les Professeurs	R. BERGUER (U.S.A.) W.K. ENGEL (U.S.A.) V. ASKANAS (U.S.A.) J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.) A. DAVIGNON (Canada) A. BETTARELLO (Brésil)
<b>1989</b>	
M. le Professeur	P. MUSTACCHI (U.S.A.)
<b>1990</b>	
MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
<b>1991</b>	
MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
<b>1992</b>	
MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
<b>1994</b>	
MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
<b>1995</b>	
MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
<b>1997</b>	
MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
<b>1998</b>	
MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
<b>1999</b>	
MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne)

D. COLLEN (Belgique)  
S. DIMAURO (U. S. A.)

**2000**

MM. les Professeurs

D. SPIEGEL (U. S. A.)  
C. R. CONTI (U.S.A.)

**2001**

MM. les Professeurs

P-B. BENNET (U. S. A.)  
G. HUGUES (Grande Bretagne)  
J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)

**2002**

MM. les Professeurs

M. ABEDI (Canada)  
K. DAI (Chine)

**2003**

M. le Professeur  
Sir

T. MARRIE (Canada)  
G.K. RADDI (Grande Bretagne)

**2004**

M. le Professeur

M. DAKE (U.S.A.)

**2005**

M. le Professeur

L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)

**2006**

M. le Professeur

A. R. CASTANEDA (U.S.A.)

**2007**

M. le Professeur

S. KAUFMANN (Allemagne)

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GUIEU Régis
ALBANESE Jacques	COLLART Frédéric	GUIS Sandrine
ALIMI Yves	COSTELLO Régis	GUYE Maxime
AMABILE Philippe	COURBIERE Blandine	GUYOT Laurent
AMBROSI Pierre	COWEN Didier	<i>GUYYS Jean-Michel Surnombre</i>
ANDRE Nicolas	CRAVELLO Ludovic	HABIB Gilbert
ARGENSON Jean-Noël	CUISSET Thomas	HARDWIGSEN Jean
ASTOUL Philippe	DA FONSECA David	HARLE Jean-Robert
ATTARIAN Shahram	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HOUVENAEGHEL Gilles
AUDOUIN Bertrand	DANIEL Laurent	JACQUIER Alexis
AUQUIER Pascal	DARMON Patrice	JOURDE-CHICHE Noémie
AVIERINOS Jean-François	DAVID Thierry	JOUVE Jean-Luc KAPLANSKI Gilles
AZULAY Jean-Philippe	D'ERCOLE Claude	KARSENTY Gilles
BAILLY Daniel	D'JOURNO Xavier	<i>KERBAUL François détachement</i>
BARLESI Fabrice	DEHARO Jean-Claude	KRAHN Martin
BARLIER-SETTI Anne	DELAPORTE Emmanuel	LAFFORGUE Pierre
BARLOGIS Vincent	DENIS Danièle	LAGIER Jean-Christophe
BARTHET Marc	DISDIER Patrick	LAMBAUDIE Eric
BARTOLI Christophe	DODDOLI Christophe	LANCON Christophe
BARTOLI Jean-Michel	DRANCOURT Michel	LA SCOLA Bernard LAUNAY Franck
BARTOLI Michel	DUBUS Jean-Christophe	LAVIEILLE Jean-Pierre
BARTOLOMEI Fabrice	DUFFAUD Florence	LE CORROLLER Thomas
BASTIDE Cyrille	DUFOUR Henry	LECHEVALLIER Eric
BENSOUSSAN Laurent	DURAND Jean-Marc	LEGRE Régis
BERBIS Philippe	DUSSOL Bertrand	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BERBIS Julie	EBBO Mikaël	LEONE Marc
BERDAH Stéphane	EUSEBIO Alexandre	LEONETTI Georges
BEROUD Christophe	FABRE Alexandre	LEPIDI Hubert
BERTUCCI François	FAKHRY Nicolas	LEVY Nicolas
BLAISE Didier	FELICIAN Olivier	MACE Loïc MAGNAN Pierre-Edouard
BLIN Olivier	FENOLLAR Florence	MANCINI Julien
BLONDEL Benjamin	FIGARELLA/BRANGER Dominique	MEGE Jean-Louis
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FLECHER Xavier	MERROT Thierry
BONELLO Laurent	FOUILLOUX Virginie	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BONNET Jean-Louis	FOURNIER Pierre-Edouard	MEYER/DUTOUR Anne
<i>BOUBLI Léon Surnombre</i>	FRANCESCHI Frédéric	MICCALEF/ROLL Joëlle
BOUFI Mourad	FUENTES Stéphane	MICHEL Fabrice
BOYER Laurent	GABERT Jean	MICHEL Gérard
BREGEON Fabienne	GABORIT Bénédicte	MICHEL Justin
BRETELLE Florence	GAINNIER Marc	MICHELET Pierre
BROUQUI Philippe	GARCIA Stéphane	MILH Mathieu
BRUDER Nicolas	GARIBOLDI Vlad	MILLION Matthieu
BRUE Thierry	GAUDART Jean	MOAL Valérie
BRUNET Philippe	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MORANGE Pierre-Emmanuel
BURTEY Stéphane	GENTILE Stéphanie	MOULIN Guy MOUTARDIER Vincent
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GERBEAUX Patrick	NAUDIN Jean
CASANOVA Dominique	GEROLAMI/SANTANDREA René	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CASTINETTI Frédéric	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	NICOLLAS Richard NGUYEN Karine
CECCALDI Mathieu	GIORGI Roch	OLIVE Daniel
CHAGNAUD Christophe	GIOVANNI Antoine	OLLIVIER Matthieu
CHAMBOST Hervé	GIRARD Nadine	OUAFIK L'Houcine
CHAMPSAUR Pierre	GIRAUD/CHABROL Brigitte	OVAERT-REGGIO Caroline
CHANEZ Pascal	GONCALVES Anthony	PADOVANI Laetitia
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GRANEL/REY Brigitte	
CHARREL Rémi	GRANVAL Philippe	
CHAUMOITRE Kathia	GREILLIER Laurent	
CHIARONI Jacques	GROB Jean-Jacques	
CHINOT Olivier	GUEDJ Eric	

## PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS

PAGANELLI Franck	ROCHE Pierre-Hugues	TURRINI Olivier
<i>PANUEL Michel Surnombre</i>	ROCH Antoine	VALERO René
PAPAZIAN Laurent	ROCHWERGER Richard	VAROQUAUX Arthur Damien
PAROLA Philippe	ROLL Patrice	VELLY Lionel
<i>PARRATTE Sébastien Disponibilité</i>	ROSSI Dominique	VEY Norbert
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure	ROSSI Pascal	VIDAL Vincent
PELLETIER Jean	ROUDIER Jean	VIENS Patrice
PERRIN Jeanne	SALAS Sébastien	VILLANI Patrick
PETIT Philippe	SARLON-BARTOLI Gabrielle	VITON Jean-Michel
PHAM Thao	SCAVARDA Didier	VITTON Véronique
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique	SCHLEINITZ Nicolas	<i>VIEHWEGER Heide Elke détachement</i>
PIQUET Philippe	SEBAG Frédéric	VIVIER Eric
PIRRO Nicolas	SIELEZNEFF Igor	XERRI Luc
POINSO François	SIMON Nicolas	
RACCAH Denis	STEIN Andréas	
RANQUE Stéphane	TAIEB David	
<i>RAOULT Didier Surnombre</i>	THOMAS Pascal	
REGIS Jean	THUNY Franck	
REYNAUD/GAUBERT Martine	TREBUCHON-DA FONSECA Agnès	
REYNAUD Rachel	TRIGLIA Jean-Michel	
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth	TROPIANO Patrick	
RICHERI Raphaëlle	TSIMARATOS Michel	

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal  
AGHABABIAN Valérie  
BELIN Pascal  
CHABANNON Christian  
CHABRIERE Eric  
FERON François  
LE COZ Pierre  
LEVASSEUR Anthony  
RANJEVA Jean-Philippe  
SOBOL Hagay

### PROFESSEUR CERTIFIE

*BRANDENBURGER Chantal retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES ASSOCIE à MI-TE S

REVIS Joana

### PROFESSEUR DES UNIVERSITES MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

### PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE

GUIDA Pierre

AHERFI Sarah	ELDIN Carole	PAULMYER/LACROIX Odile
ANGELAKIS Emmanouil ( <i>disponibilité</i> )	FAURE Alice	PESENTI Sébastien
ATLAN Catherine ( <i>disponibilité</i> )	FOLETTI Jean- Marc	RADULESCO Thomas
BEGE Thierry	FRANKEL Diane	RESSEGUIER Noémie
BELIARD Sophie	FROMNOT Julien	ROBERT Philippe
BENYAMINE Audrey	GASTALDI Marguerite	ROBERT Thomas
BERTRAND Baptiste	GELSI/BOYER Véronique	ROMANET Pauline
BEYER-BERJOT Laura	GIUSIANO Bernard	SABATIER Renaud
BIRNBAUM David	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	SARI-MINODIER Irène
BONINI Francesca	GONZALEZ Jean-Michel	SAVEANU Alexandru
BOUCRAUT Joseph	GOURIET Frédérique	SECQ Véronique ( <i>disponibilité</i> )
BOULAMERY Audrey	GRAILLON Thomas	STELLMANN Jan-Patrick
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUERIN Carole	SUCHON Pierre
BOUSSEN Salah Michel	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	TABOURET Emeline
BUFFAT Christophe	GUIDON Catherine	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	GUIVARCH Jokthan	TOGA Isabelle
CARRON Romain	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOMASINI Pascale
CASSAGNE Carole	HRAIECH Sami	TOSELLO Barthélémy
CERMOLACCE Michel	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CHAUDET Hervé	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHRETIEN Anne-Sophie	LABIT-BOUVIER Corinne	VELY Frédéric
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VION-DURY Jean
CUNY Thomas	LAGARDE Stanislas	ZATTARA/CANNONI Hélène
DADOUN Frédéric ( <i>disponibilité</i> )	LAGIER Aude ( <i>disponibilité</i> )	
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	
DARIEL Anne	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DAUMAS Aurélie	LOOSVELD Marie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	MAAROUF Adil	
DELLIAUX Stéphane	MACAGNO Nicolas	
DESPLAT/JEGO Sophie	MAUES DE PAULA André	
DEVILLIER Raynier	MEGE Diane	
DUBOURG Grégory	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
DUCONSEIL Pauline	NINOVE Laetitia	
DUFOUR Jean-Charles	NOUGAIREDE Antoine	

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BARBACARU/PERLES T. A.	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BERLAND Caroline	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
BOYER Sylvie	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline
COLSON Sébastien	POGGI Marjorie	
DEGIOANNI/SALLE Anna	POUGET Benoît	

## MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

CASANOVA Ludovic

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques  
 CALVET-MONTREDON Céline  
 FORTE Jenny  
 JANCZEWSKI Aurélie  
 NUSSLI Nicolas  
 ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle  
 THERY Didier

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS**

BOURRIQUEN Maryline

EVANS-VIALLAT Catherine

LAZZAROTTO Sébastien

LUCAS Guillaume

MATHIEU Marion

MAYENS-RODRIGUES Sandrine

MELLINAS Marie

ROMAN Christophe

TRINQUET Laure

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS  
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants**

**ANATOMIE 4201**

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)  
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)  
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)  
LAGIER Aude (MCU-PH) *disponibilité*

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

**ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203**

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)  
DANIEL Laurent (PU-PH)  
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)  
GARCIA Stéphane (PU-PH)  
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)  
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)  
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)  
MACAGNO Nicolas (MCU-PH)  
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)  
SECQ Véronique (MCU-PH) *disponibilité*

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;  
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)  
BRUDER Nicolas (PU-PH)  
LEONE Marc (PU-PH)  
MICHEL Fabrice (PU-PH)  
VELLY Lionel (PU-PH)

BOUSSEN Salah Michel (MCU-PH)  
GUIDON Catherine (MCU-PH)

**ANTHROPOLOGIE 20**

ADALIAN Pascal (PR)  
DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)  
POUGET Benoît (MCF)  
VERNA Emeline (MCF)

**BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501**

CHARREL Rémi (PU PH)  
DRANCOURT Michel (PU-PH)  
FENOLLAR Florence (PU-PH)  
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)  
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)  
LA SCOLA Bernard (PU-PH)  
RAOULT Didier (PU-PH) *Surnombre*

AHERFI Sarah (MCU-PH)  
ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH) *disponibilité*  
DUBOURG Grégory (MCU-PH)  
GOURIET Frédérique (MCU-PH)  
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)  
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)

LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)  
DESNUES Benoit (MCF) ( 65ème section )  
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

**BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401**

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)  
GABERT Jean (PU-PH)  
GUIEU Régis (PU-PH)  
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)  
FROMNOT Julien (MCU-PH)  
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)  
ROMANET Pauline (MCU-PH)  
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

**ANGLAIS 11**

BRANDENBURGER Chantal (PRCE) *retraite mars 2021*  
FRAISSE-MANGIALOMINI Jeanne (PRCE)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT  
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)  
PERRIN Jeanne (PU-PH)

**BIOLOGIE CELLULAIRE 4403**

ROLL Patrice (PU-PH)  
FRANKEL Diane (MCU-PH)  
GASTALDI Marguerite (MCU-PH)  
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)  
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

**BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301**

GUEDJ Eric (PU-PH)  
 GUYE Maxime (PU-PH)  
 TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)  
 RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)  
 VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE  
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

GAUDART Jean (PU-PH)  
 GIORGI Roch (PU-PH)  
 MANCINI Julien (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)  
 DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)  
 GIUSIANO Bernard (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)  
 BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

**CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002**

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)  
 BLONDEL Benjamin (PU-PH)  
 FLECHER Xavier (PU PH)  
 OLLIVIER Matthieu (PU-PH)  
 PARRATTE Sébastien (PU-PH) *Disponibilité*  
 ROCHWERGER Richard (PU-PH)  
 TROPIANO Patrick (PU-PH)

**CANCEROLOGIE : RADIOTHERAPIE 4702**

BERTUCCI François (PU-PH)  
 CHINOT Olivier (PU-PH)  
 COWEN Didier (PU-PH)  
 DUFFAUD Florence (PU-PH)  
 GONCALVES Anthony (PU-PH)  
 HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)  
 LAMBAUDIE Eric (PU-PH)  
 PADOVANI Laetitia (PH-PH)  
 SALAS Sébastien (PU-PH)  
 VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)  
 TABOURET Emeline (MCU-PH)

**CARDIOLOGIE 5102**

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)  
 BONELLO Laurent (PU PH)  
 BONNET Jean-Louis (PU-PH)  
 CUISSET Thomas (PU-PH)  
 DEHARO Jean-Claude (PU-PH)  
 FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)  
 HABIB Gilbert (PU-PH)  
 PAGANELLI Franck (PU-PH)  
 THUNY Franck (PU-PH)

**CHIRURGIE VISCERALE ET DIGESTIVE 5202**

BERDAH Stéphane (PU-PH)  
 HARDWIGSEN Jean (PU-PH)  
 MOUTARDIER Vincent (PU-PH)  
 SEBAG Frédéric (PU-PH)  
 SIELEZNEFF Igor (PU-PH)  
 TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)  
 BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)  
 BIRNBAUM David (MCU-PH)  
 DUCONSEIL Pauline (MCU-PH)  
 GUERIN Carole (MCU PH)  
 MEGE Diane (MCU-PH)

**CHIRURGIE INFANTILE 5402**

*GUYS Jean-Michel (PU-PH) Surnombre*  
 JOUVE Jean-Luc (PU-PH)  
 LAUNAY Franck (PU-PH)  
 MERROT Thierry (PU-PH)  
 VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH) *détachement*  
 DARIEL Anne (MCU-PH)  
 FAURE Alice (MCU PH)  
 PESENTI Sébastien (MCU-PH)

**CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503**

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)  
 GUYOT Laurent (PU-PH)  
 FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)



**CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103**

COLLART Frédéric (PU-PH)  
 D'JOURNO Xavier (PU-PH)  
 DODDOLI Christophe (PU-PH)  
 FOUILLOUX Virginie (PU-PH)  
 GARIBOLDI Vlad (PU-PH)  
 MACE Loïc (PU-PH)  
 THOMAS Pascal (PU-PH)  
 TROUSSE Delphine (MCU-PH)

**CHIRURGIE PLASTIQUE,****RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛLOGIE 5004**

CASANOVA Dominique (PU-PH)  
 LEGRE Régis (PU-PH)  
 BERTRAND Baptiste (MCU-PH)  
 HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

**CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104**

ALIMI Yves (PU-PH)  
 AMABILE Philippe (PU-PH)  
 BARTOLI Michel (PU-PH)  
 BOUFI Mourad (PU-PH)  
 MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)  
 PIQUET Philippe (PU-PH)  
 SARLON-BARTOLI Gabrielle (PU PH)

**GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201**

BARTHET Marc (PU-PH)  
 DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)  
 GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)  
 GRANDVAL Philippe (PU-PH)  
 VITTON Véronique (PU-PH)

**HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202**

LEPIDI Hubert (PU-PH)  
 PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

**DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003**

BERBIS Philippe (PU-PH)  
 DELAPORTE Emmanuel (PU-PH)  
 GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)  
 GROB Jean-Jacques (PU-PH)  
 RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

**GENETIQUE 4704**

BEROUD Christophe (PU-PH)  
 KRAHN Martin (PU-PH)  
 LEVY Nicolas (PU-PH)  
 NGYUEN Karine (PU-PH)

**DUSI**

COLSON Sébastien (MCF)

TOGA Caroline (MCU-PH)  
 ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

BOURRIQUEN Maryline (MAST)  
 EVANS-VIALLAT Catherine (MAST)  
 LUCAS Guillaume (MAST)  
 MAYEN-RODRIGUES Sandrine (MAST)  
 MELLINAS Marie (MAST)  
 ROMAN Christophe (MAST)  
 TRINQUET Laure (MAST)

**GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403**

AGOSTINI Aubert (PU-PH)  
 BOUBLI Léon (PU-PH) Surnombre  
 BRETELLE Florence (PU-PH)  
 CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)  
 COURBIERE Blandine (PU-PH)  
 CRAVELLO Ludovic (PU-PH)  
 D'ERCOLE Claude (PU-PH)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)  
 CASTINETTI Frédéric (PU-PH)  
 CUNY Thomas (MCU PH)

**EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601**

AUQUIER Pascal (PU-PH)  
 BERBIS Julie (PU-PH)  
 BOYER Laurent (PU-PH)  
 GENTILE Stéphanie (PU-PH)

LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)  
 RESSEGUIER Noémie (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)

**HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701**

BLAISE Didier (PU-PH)  
 COSTELLO Régis (PU-PH)  
 CHIARONI Jacques (PU-PH)  
 GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)  
 MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)  
 VEY Norbert (PU-PH)

DEVILLIER Raynier (MCU PH)  
 GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)  
 LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)  
 LOOSVELD Marie (MCU-PH)  
 SUCHON Pierre (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

**IMMUNOLOGIE 4703**

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)  
 MEGE Jean-Louis (PU-PH)  
 OLIVE Daniel (PU-PH)  
 VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)  
 CHRETIEN Anne-Sophie (MCU PH)  
 DEGEORGES/MITTE Joëlle (MCU-PH)  
 DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)  
 ROBERT Philippe (MCU-PH)  
 VELY Frédéric (MCU-PH)

**MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603**

BARTOLI Christophe (PU-PH)  
 LEONETTI Georges (PU-PH)  
 PELISSIER-ALICOT Anne-Laure (PU-PH)  
 PIERCECCHI-MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

TUCHTAN-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND Caroline (MCF) (1ère section)

**MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905**

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)  
 VITON Jean-Michel (PU-PH)

**MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503**

BROUQUI Philippe (PU-PH)  
 LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)  
 MILLION Matthieu (PU-PH)  
 PAROLA Philippe (PU-PH)  
 STEIN Andréas (PU-PH)

ELDIN Carole (MCU-PH)

**MEDECINE D'URGENCE 4805**

KERBAUL François (PU-PH) détachement  
 MICHELET Pierre (PU-PH)

**MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602**

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

**MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; ADDICTOLOGIE 5301**

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)  
 DISDIER Patrick (PU-PH)  
 DURAND Jean-Marc (PU-PH)  
 EBBO Mikael (PU-PH)  
 GRANDEL/REY Brigitte (PU-PH)  
 HARLE Jean-Robert (PU-PH)  
 ROSSI Pascal (PU-PH)  
 SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

BENYAMINE Audrey (MCU-PH)

**MEDECINE GENERALE 5303**

GENTILE Gaëtan (PR Méd. Gén. Temps plein)

CASANOVA Ludovic (MCF Méd. Gén. Temps plein)

GUIDA Pierre (PR associé Méd. Gén. à mi-temps) retraite au 25/09/2020 (MOAL Valérie (PU-PH)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)

FORTE Jenny (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUSSLI Nicolas (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

ROUSSEAU-DURAND Raphaëlle (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) DUFOUR Henry (PU-PH)

THERY Didier (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps) (nomination au 1/11/2020) FUENTES Stéphane (PU-PH)

**NUTRITION 4404**

DARMON Patrice (PU-PH)

RACCAH Denis (PU-PH)

VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité

BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

**ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)**

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)

SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

**OPHTALMOLOGIE 5502**

DAVID Thierry (PU-PH)

DENIS Danièle (PU-PH)

**OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501**

DESSI Patrick (PU-PH)

FAKHRY Nicolas (PU-PH)

GIOVANNI Antoine (PU-PH)

LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)

MICHEL Justin (PU-PH)

NICOLLAS Richard (PU-PH)

TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

RADULESCO Thomas (MCU-PH)

REVIS Joana (PAST) (Orthophonie) (7ème Section)

**NEPHROLOGIE 5203**

BRUNET Philippe (PU-PH)

BURTEY Stéphanne (PU-PH)

DUSSOL Bertrand (PU-PH)

JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)

ROBERT Thomas (MCU-PH)

**NEUROCHIRURGIE 4902**

DUFOUR Henry (PU-PH)

FUENTES Stéphane (PU-PH)

REGIS Jean (PU-PH)

ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)

SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)

GRAILLON Thomas (MCU PH)

**NEUROLOGIE 4901**

ATTARIAN Sharham (PU PH)

AUDOIN Bertrand (PU-PH)

AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)

CECCALDI Mathieu (PU-PH)

EUSEBIO Alexandre (PU-PH)

FELICIAN Olivier (PU-PH)

PELLETIER Jean (PU-PH)

MAAROUF Adil (MCU-PH)

**PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904**

DA FONSECA David (PU-PH)

POINSO François (PU-PH)

GUIVARCH Jokthan (MCU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -  
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)

MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)

SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)

**PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502****PHILOSOPHIE 17**

RANQUE Stéphane (PU-PH)

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

CASSAGNE Carole (MCU-PH)

MATHIEU Marion (MAST)

L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)

TOGA Isabelle (MCU-PH)

**PEDIATRIE 5401****PHYSIOLOGIE 4402**

ANDRE Nicolas (PU-PH)

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)

BARLOGIS Vincent (PU-PH)

BREGEON Fabienne (PU-PH)

CHAMBOST Hervé (PU-PH)

GABORIT Bénédicte (PU-PH)

DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)

MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)

FABRE Alexandre (PU-PH)

TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)

BONINI Francesca (MCU-PH)

MICHEL Gérard (PU-PH)

BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)

MILH Mathieu (PU-PH)

*DADOUN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)*

OVAERT-REGGIO Caroline (PU-PH)

REYNAUD Rachel (PU-PH)

DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)

TSIMARATOS Michel (PU-PH)

LAGARDE Stanislas (MCU-PH)

TOSELLO Barthélémy (MCU-PH)

RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)

THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

**PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903****PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101**

BAILLY Daniel (PU-PH)

ASTOUL Philippe (PU-PH)

LANCON Christophe (PU-PH)

BARLESI Fabrice (PU-PH)

NAUDIN Jean (PU-PH)

CHANEZ Pascal (PU-PH)

RICHERI Raphaëlle (PU-PH)

CERMOLACCE Michel (MCU-PH)

GREILLIER Laurent (PU PH)

REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

**PSYCHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PCYCHOLOGIE SOCIALE 16**

TOMASINI Pascale (MCU-PH)

AGHABABIAN Valérie (PR)

LAZZAROTTO Sébastien (MAST)

**RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302****RHUMATOLOGIE 5001**

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)

GUIS Sandrine (PU-PH)

CHAGNAUD Christophe (PU-PH)

LAFFORGUE Pierre (PU-PH)

CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)

PHAM Thao (PU-PH)

GIRARD Nadine (PU-PH)

ROUDIER Jean (PU-PH)

JACQUIER Alexis (PU-PH)

MOULIN Guy (PU-PH)

*PANUEL Michel (PU-PH) surnombre***THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804**

PETIT Philippe (PU-PH)

AMBROSI Pierre (PU-PH)

VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)

VILLANI Patrick (PU-PH)

VIDAL Vincent (PU-PH)

STELLMANN Jan-Patrick (MCU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

**REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802****UROLOGIE 5204**

GAINNIER Marc (PU-PH)

BASTIDE Cyrille (PU-PH)

GERBEAUX Patrick (PU-PH)

KARSENTY Gilles (PU-PH)

PAPAZIAN Laurent (PU-PH)

LECHEVALLIER Eric (PU-PH)

ROCH Antoine (PU-PH)

ROSSI Dominique (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

## REMERCIEMENTS

À Monsieur le Professeur Patrick VILLANI, vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse et d'évaluer ce travail. Je vous suis reconnaissant de l'intérêt que vous portez à mon travail de thèse mais aussi de l'accueil et de l'enseignement dont j'ai pu bénéficier dans votre service. Soyez assuré de ma réelle gratitude et de mon profond respect.

À Madame le Professeur Aurélie DAUMAS, vous me faites l'honneur de juger mon travail. Je vous remercie de votre présence au sein de ce jury de thèse. Soyez assurée de ma sincère reconnaissance.

À Monsieur le Professeur Gaëtan GENTILE, vous avez accepté de juger ce travail. Je vous remercie grandement pour l'honneur que vous me faites, ainsi que pour l'enseignement en Médecine Générale. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère gratitude.

À Madame le Docteur Anne-Laure COUDERC, toi qui as eu la gentillesse et le courage de m'accompagner dans la réalisation de ce travail de thèse. Je suis très honoré de t'avoir comme directrice de thèse. Tu as été d'une pédagogie sans faille tant durant mon stage que lors des nombreuses heures passées à la réalisation de ce travail de thèse. Ta disponibilité m'a permis d'avancer dans ma thèse dans le calme et la sérénité. Je te remercie pour tes nombreux conseils et tes pistes pour la construction de ce travail. Ton dynamisme et ton implication dans le service sont les ingrédients de sa réussite et de son bon fonctionnement. Je t'adresse pour toutes ses raisons mon respect et mes remerciements. Je te souhaite toute la réussite dans tes entreprises futures.

À Madame Émilie NOUGUEREDÉ, merci pour votre maîtrise des statistiques et votre patience avec moi pour l'analyse des résultats. J'ai vraiment apprécié travailler avec vous, merci de l'intérêt que vous m'avez apporté. Veuillez recevoir le témoignage sincère de ma considération.

À tous les médecins, paramédicaux et secrétaires du service de gériatrie du Pr VILLANI, notamment l'équipe du Court Séjour Gériatrique et de l'Hôpital de Jour qui auront eu une importance dans la réalisation de ce travail.

À toutes les personnes qui ont croisé mon chemin et qui m'ont permis d'apprendre le plus beau métier du monde, merci à vous.

À ma famille,

Merci à mes parents pour leur soutien indéfectible lors de mes longues, très longues études, dans divers domaines. Merci pour leur éducation et leurs valeurs qui m'ont permis d'arriver devant ce jury aujourd'hui pour devenir Docteur en médecine. À ces longues heures passées à me surveiller faire mes devoirs. Votre soutien a été essentiel dans le choix tardif de ma vocation. À ces six premiers mois d'interne où je suis retourné à la maison comme au bon vieux temps, ce qui m'a permis après les longues gardes à Avignon d'arriver et de pouvoir mettre les pieds sous la table. Merci pour tout, merci d'être là pour moi peu importe les circonstances et j'espère que vous êtes fier de me voir enfin médecin.

Marie, ma petite sœur sur le papier mais l'aînée dans la vraie vie, un modèle de réussite personnelle et professionnelle, merci d'être toujours là pour moi et merci d'avoir apporté Romain et Agathe dans la vraie famille. Romain, merci d'être toujours là pour rendre service et apporter du bon vin, et surtout merci de supporter ma sœur.

Mathieu, mon petit frère sur le papier et aussi dans la vraie vie, une patience à toute épreuve surtout en ce qui concerne l'urbanisme et TBR, merci d'être présent quand j'ai besoin, merci de t'occuper de nos aïeux et merci pour ton soutien lors des discussions foot avec papa.

Les Cayo, Parrain, Manue, Rafa, Manu, Marion, Gauthier (oui tu es un Cayo il va falloir t'y faire), Alix, merci de faire passer la famille avant tout, merci pour les innombrables paëllas qui nous font manger pendant une semaine, vivement les fêtes de famille à Moltifao !

Les Abreu, Nathalie, Jean-François, Antoine et Happy, merci de m'avoir supporté avec Camille pendant quelques années à Clermont, merci de m'avoir accepté dans la famille (même si vous n'aviez pas vraiment le choix) et merci de me prêter Camille pour une durée indéterminée.

Les grands-parents, Pépé Loule, Mémé Josette, Pépé Jo et Mémé Coco, votre amour et votre dévotion m'ont permis d'être celui que je suis aujourd'hui et on peut dire que c'est plutôt réussi ! Pépé Loule, j'espère vraiment avoir les mêmes gênes que toi en termes de longévité, d'humour et de joie de vivre. Merci d'être encore là dès que j'ai besoin malgré tes 75 ans ! Mémé Josette, Pépé Jo et Mémé Coco, vous n'êtes plus là aujourd'hui mais je sens encore votre amour et votre regard bienveillant sur moi tous les jours.

Camille, Madame Pons, par où commencer, peut-être par ce jour dans le hall de la fac où je t'ai vu et où ... tu ne m'as pas vu. Depuis sont passés plus de six ans, un externat, une vie montréalaise, un déménagement à Marseille pour un retour aux sources, une demande en mariage (suivie d'un fou rire de ta part assez stressant pour moi), un internat, une première partie de mariage, quelques vagues de COVID, une deuxième partie de mariage et le meilleur reste à venir ... Tu es toujours là pour moi sans la moindre défaillance, tu me fais passer avant tout (peut-être même un peu trop parfois). Merci pour tout, merci d'être toi, merci de m'aimer. You're all I need to get by.

À mes amis,

David et Robin, les pionniers, les piliers d'une amitié qui commence à durer, beaucoup de chemin parcouru depuis l'Empéri jusqu'à cette salle de thèse, surtout par Robin qui a décidé d'habiter partout sauf en France, merci d'être là, merci d'être vous.

Clément, le professeur, la touche intellectuelle de la salle rouge, le relecteur de thèse, merci pour tes conseils dans la vie, en médecine (grâce auxquels je peux enfin lire un ECG seul) et au golf. Victoria, chère consœur, merci d'avoir accepté Clément comme futur époux parce qu'avec Cam on t'adore vraiment.

La Team Polytech, Camille, Néo, Simone, Lapey, dans une autre vie on faisait le même métier, merci de m'avoir rendu Clermont si agréable quand j'arrivais de Marseille, merci d'être encore là pour les bons moments.

La Team Salle Rouge, Julie, Julien, Dudu, Louis, Yann, Inès, Quino, Anne-So, Brice, merci d'être vous, merci pour votre soutien pendant la D4 et merci pour tous ces moments passés ensemble.

Manon, ma co-interne et ma témoin par alliance préférée, merci de ta présence dans notre quotidien, reviens nous vite de ton île.

Kevin, co-interne urgentiste de la première heure, merci d'avoir vu tous les patients que je ne voulais pas voir aux urgences, merci de répondre présent au moindre appel.



Coline, c'est un peu grâce aux interrogatoires poussés sur les antiagrégants plaquettaires que tu as fait subir aux patients en HDJ que je suis là aujourd'hui, merci.

Résumé :

## **Évaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé en ambulatoire : *overuse*, *misuse* et *underuse*.**

### **Introduction**

Le vieillissement de la population a soulevé un problème de santé publique avec l'augmentation de la iatrogénie médicamenteuse. Les antiagrégants plaquettaires représentent la sixième classe médicamenteuse la plus vendue en pharmacie et le nombre de sujets âgés sous antiagrégant plaquettaire ne cesse de croître avec les risques d'effets indésirables.

### **Objectifs**

L'objectif principal de notre travail était d'étudier et d'analyser les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez des patients de 70 ans et plus afin d'identifier les patients en situation d'*underuse* (patients avec une indication d'antiagrégation plaquettaire mais sans prescription), d'*overuse* (patients sans indication d'antiagrégation plaquettaire ou avec une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires mais pour lesquels de l'Aspirine ou du Clopidogrel sont prescrits) et de *misuse* (patients avec une prescription d'antiagrégants plaquettaires non adaptée en termes de posologie et/ou de molécules utilisées).

L'objectif secondaire était d'observer les propositions de modifications thérapeutiques concernant les antiagrégants plaquettaires qui ont pu être réalisées à l'issue de l'évaluation gériatrique en Hôpital de Jour.

### **Matériels et méthodes**

Il s'agissait d'une étude quantitative, prospective, monocentrique basée sur une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus adressés pour une évaluation gériatrique en ambulatoire, à l'Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique de l'Hôpital Sainte-Marguerite à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Les antécédents médicaux, les critères gériatriques, les données biologiques et les ordonnances de chaque patient ont été étudiés. Le recoupement des données issues des recommandations de la HAS, de l'ESC et de l'ACC avec la présence ou non d'une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires et la présence ou non de critères STOPP et START a permis d'établir une liste de patients en *underuse*, *overuse* et *misuse*.

### **Résultats**

121 patients ont été inclus. Trente-neuf patients (32,2%) bénéficiaient d'une antiagrégation plaquettaire, 8 patients (6,5%) sans indication, 6 patients (5%) en prévention primaire et 25 patients (20,7%) en prévention secondaire. Dans la population étudiée, 29% des patients âgés évalués présentaient un mésusage dans l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire et/ou secondaire dont une majorité de ces patients en situation d'*overuse* (17%). La polymédication, les antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de coronaropathies sont les seules différences significatives entre la population sans et avec antiagrégation plaquettaire.

### **Conclusion**

Aucun paramètre gériatrique n'a été associé à la prescription ou non prescription des antiagrégants plaquettaires dans cette étude du fait de manque de puissance. Seulement 17% des patients en situation de mésusage des médicaments ont bénéficié de recommandations de la part de l'équipe de Gériatrie, impliquant une amélioration des structures gériatriques ambulatoires dans ce domaine. L'impact de la médecine générale sur le suivi des sujets âgés sous antiagrégant plaquettaire est majeur dans la prévention de la iatrogénie et une clarification des recommandations sur l'utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les patients âgés, en tenant compte des spécificités gériatriques, semble nécessaire.

**Mots clefs : Gériatrie, Médecine Générale, Iatrogénie, Antiagrégant plaquettaire.**

## Table des matières

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>3</b>
<b>2</b>	<b>Antiagrégant plaquettaire (AAP)</b> .....	<b>5</b>
2.1	Généralités sur les AAP : Épidémiologie, délivrance et consommation chez les patients hospitalisés .....	5
2.2	Athérosclérose et pharmacologie des anti-thrombotiques .....	5
2.2.1	Physiopathologie de l'athérombose.....	5
2.2.2	Athérombose et pathologies associées.....	9
2.2.3	Pharmacologie des antiagrégants plaquettaires.....	14
2.3	Principales molécules : ASPIRINE, inhibiteurs P2Y12, leurs effets secondaires et contre-indications.....	15
2.3.1	Aspirine.....	16
2.3.2	Inhibiteurs P2Y12 .....	16
2.4	Indications thérapeutiques : prévention primaire et prévention secondaire .....	17
2.4.1	Prévention primaire.....	17
2.4.2	Prévention secondaire .....	25
2.4.3	Association anticoagulation et antiagrégation plaquettaire.....	26
2.4.4	Calcul du risque hémorragique HEMMOR2HAGES .....	27
2.5	Évolution des recommandations d'antiagrégation chez les sujets âgés.....	28
<b>3</b>	<b>Iatrogénie</b> .....	<b>30</b>
3.1	Misuse, underuse, overuse.....	30
3.2	Critères Beers et STOPP/START.....	32
3.3	Iatrogénie spécifique aux sujets âgés.....	35
3.3.1	PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé).....	35
3.3.2	Spécificité physiologique du sujet âgé.....	35
<b>4</b>	<b>Étude</b> .....	<b>39</b>
4.1	Objectifs .....	39
4.2	Matériel et méthode .....	39
4.2.1	Présentation de l'étude .....	39
4.2.2	Population de l'étude.....	40
4.2.3	Recueil des données .....	41
4.2.4	Analyse des données .....	44
4.3	Résultats.....	45
4.3.1	Caractéristiques des patients et paramètres gériatriques de la population étudiée (n=121).....	45
4.3.2	Indication d'antiagrégation plaquettaire dans la population sans antiagrégation plaquettaire.....	46
4.3.3	Caractéristiques des patients sous antiagrégant plaquettaire (n=39).....	48
4.3.4	Différence entre la population générale et la population sous AAP. ....	51
4.3.5	Observations des critères STOPP et START appliqués dans la population avec et sans AAP. ....	52
4.3.6	Détails des patients en misuse, underuse et overuse .....	53
4.3.7	Recommandations faites aux patients en Hôpital de Jour.....	55
<b>5</b>	<b>Discussion</b> .....	<b>57</b>
<b>6</b>	<b>Conclusion</b> .....	<b>61</b>
	<b>Bibliographie</b> .....	<b>62</b>

<b>7</b>	<b><i>Annexes</i></b> .....	<b>67</b>
7.1	Annexe 1 : Critères STOPP/START v2 française (67).....	67
7.2	Annexe 2 : Critères Beers 2019 (64) .....	69
7.3	Annexe 3 : Haute Autorité de Santé - Prescrire chez le sujet âgé (5).....	78
7.4	Annexe 4 : MMSE (Mini-Mental State Examination) (77) .....	82
7.5	Annexe 5 : Score ADL (activities of daily living) : Échelle des activités de la vie quotidienne (79).....	84
7.6	Annexe 6 : Score IADL (instrumental activities of daily living) : Échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (80) .....	85
<b>8</b>	<b><i>Liste abréviations</i></b> .....	<b>86</b>

## 1 Introduction

Le vieillissement de la population résulte d'une baisse de la fécondité et de la mortalité, ceci est un phénomène mondial qui va s'accroître d'ici 2050. Dans le monde en 2019, une personne sur onze a plus de 65 ans (9%), en 2050 ce sera une personne sur quatre (16%) (1).

Au 1<sup>er</sup> janvier 2021 en France, d'après l'Institut National de la Statistique et des Études Économiques (INSEE), plus d'une personne sur cinq (20,7%) a 65 ans ou plus et cette tendance est présente depuis plus de 30 ans (2). Même si depuis 2020 et l'apparition de l'épidémie de COVID-19 on note en France une hausse de 8,3% du nombre de décès dans la population des plus de 65 ans par rapport à 2019, c'est un événement ponctuel qui ne modifie pas la tendance au vieillissement de la population (2).

En lien avec ce vieillissement de la population se pose une problématique majeure de santé publique, à savoir l'augmentation de la iatrogénie médicamenteuse en lien avec la polymédication croissante chez les sujets âgés (3) et à la polypathologie.

D'après un rapport de la Haute Autorité de Santé (HAS) en 2005 (4) réalisé dans le cadre du programme Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé (PMSA) (5), il est indiqué que la iatrogénie en France était responsable de 10% des hospitalisations chez les sujets âgés, et atteint même 20% chez les octogénaires. La vente en officine de traitements aux patients de plus de 65 ans représente 85,6% des ventes. La consommation de traitements augmente avec l'âge (74,9 % de 60 à 69 ans, 82,4 % de 70 à 79 ans et 87 % à partir de 80 ans) (4).

Les antiagrégants plaquettaires représentent une des classes thérapeutiques la plus prescrite dans la population générale et plus particulièrement chez les sujets âgés (6). Ils ont donc un impact majeur sur la survenue d'événements iatrogéniques en lien avec les effets indésirables qu'on connaît à ce type de traitement, à savoir la survenue d'événements hémorragiques principalement digestifs et cérébraux (7) (8).

L'Aspirine sous la forme d'acide acétylsalicylique était la spécialité médicamenteuse la plus vendue déjà en 2013 avec une hausse de la délivrance annuelle de 4,1% entre 2010 et 2013 (9). De façon plus globale, les anti-thrombotiques sont la sixième classe thérapeutique la plus vendue en officine, avec 76 millions de boîtes vendues en 2013, soit une augmentation de 2,6% par rapport à 2012, alors qu'ils représentent 2,4% de part de marché.

La part considérable de l'acide acétylsalicylique dans le paysage pharmaceutique s'explique par le vieillissement de la population. Par voie de conséquence, la proportion de patients âgés sous Aspirine admis en hospitalisation augmente depuis les dernières années.

À partir des critères de Beers de 1991 (10) et des critères STOPP/START de 2008 (11), des listes de traitements inappropriés et à utiliser avec précaution ont été établies, et ces listes sont en perpétuelle évolution avec des mises à jour régulières.

Quand on évoque la iatrogénie médicamenteuse, les termes de *misuse* (prescription inappropriée), *underuse* (défaut de prescription) et *overuse* (excès de prescription) sont fréquemment retrouvés. Ils permettent d'avoir une meilleure visibilité sur les ordonnances des patients et sur les traitements à surveiller lors des prescriptions et des renouvellements d'ordonnance.

Cette étude réalisée dans le service d'Hôpital de Jour Gériatrique et Onco-Gériatrique du service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique du Pr VILLANI à l'AP-HM vise donc à explorer les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez les patients de plus de 70 ans reçus en ambulatoire. Des critères d'indications d'antiagrégation plaquettaire en préventions primaire et secondaire ont été établis en fonction de la lecture des recommandations des sociétés savantes.

À partir de ces recommandations et des critères STOPP et START, nous étudierons, en objectif principal, les patients qui se trouvent en situations d'*underuse*, d'*overuse* et de *misuse*.

L'objectif secondaire de l'étude va être d'observer si des propositions de modification thérapeutique ont été faites aux patients, à leur médecin traitant et aux médecins spécialistes référents (cardiologues et oncologues) à la suite de l'évaluation à l'Hôpital de Jour.

## 2 Antiagrégant plaquettaire (AAP)

### 2.1 Généralités sur les AAP : Épidémiologie, délivrance et consommation chez les patients hospitalisés

Les antiagrégants plaquettaires sont prescrits dans le cadre de la prise en charge des pathologies cardiovasculaires et cela représente une part non négligeable des pathologies retrouvées dans la population gériatrique (12) (13) (14) .

### 2.2 Athérosclérose et pharmacologie des anti-thrombotiques

D'après la définition de l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS) datant de 1958, l'athérosclérose est défini par « une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyens calibres, consistant en une accumulation focale de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications de la média » (15). Cette pathologie peut avoir des conséquences majeures sur le pronostic fonctionnel et même vital des patients. L'enjeu des cinquante dernières années a été de mieux comprendre le processus en lien avec la formation de plaques d'athérome afin de prévenir les évènements cardiovasculaires.

#### 2.2.1 Physiopathologie de l'athérombose

L'athérosclérose est une pathologie qui impacte l'intima des artères de gros et moyen calibre (0,5 à 3 cm de diamètre), l'une des trois tuniques composant la paroi de ces vaisseaux. Elle découle d'une succession d'évènements physiologiques et pathologiques qui vont aboutir à une réduction de la lumière de l'artère (15).

La réduction progressive du calibre de ces vaisseaux va aboutir à des signes fonctionnels (détaillés par la suite) en lien avec un déséquilibre entre l'apport et les besoins tissulaires en oxygène, synonyme d'ischémie tissulaire. Ceci caractérise la maladie vasculaire stable. L'instabilité des plaques d'athérome peut aussi conduire à des phénomènes de rupture de

plaque, de création de thrombus et d'hémorragies intra-plaques. Ces atteintes conduisent à une réduction brutale du flux sanguin et sont en lien avec des atteintes sévères d'organes.

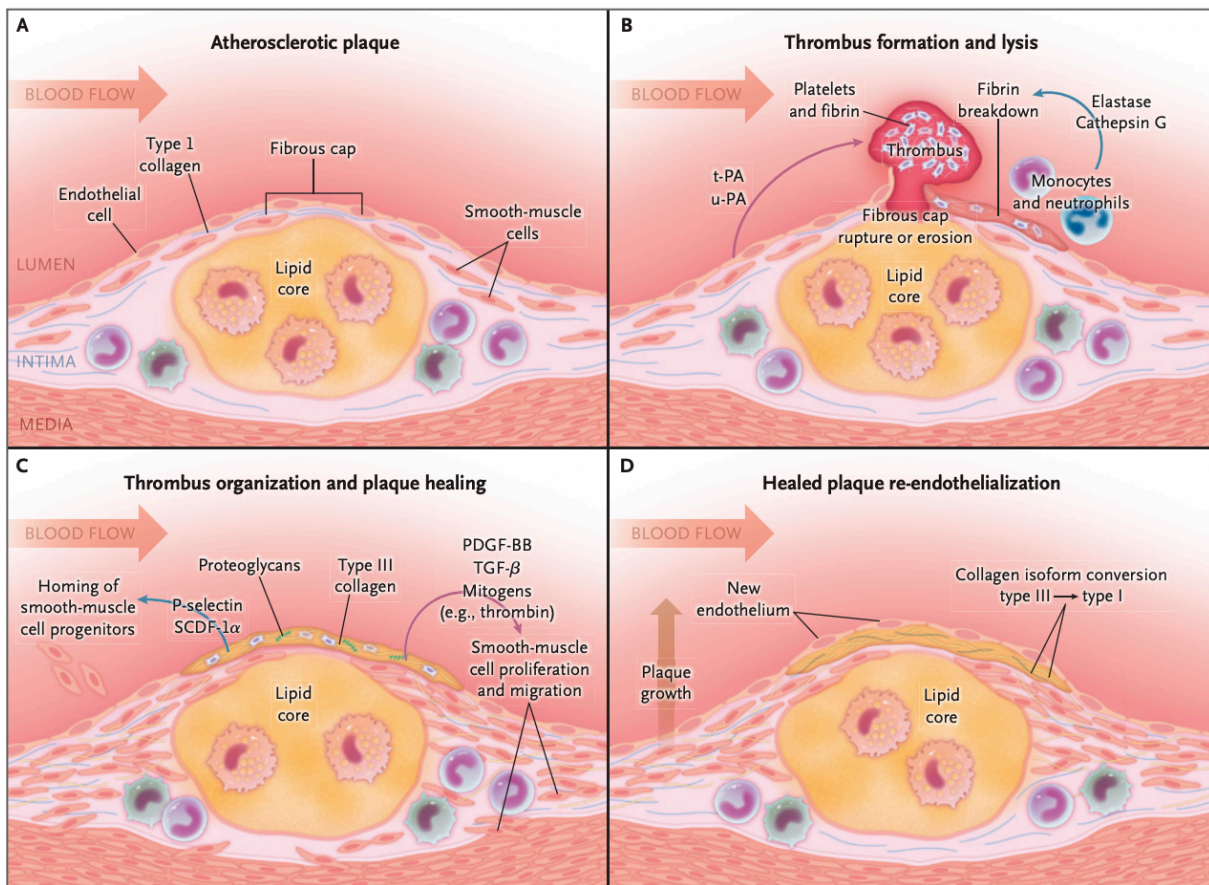


Figure 1 Mécanisme de formation d'une plaque d'athérome (16).

De façon plus détaillée, la plaque d'athérome va se former en plusieurs étapes (16) (17) :

- 1- Des particules de LDL-cholestérol circulant dans les vaisseaux vont pénétrer au niveau de l'intima de l'artère par fragilisation de l'endothélium.
- 2- Les particules de LDL vont s'oxyder dans l'intima et entraîner une réponse inflammatoire avec :
  - La mise en action de macrophages qui vont dégrader les LDL oxydés en cellules spumeuses.
  - Une attraction par chimiotactisme de monocytes qui vont adhérer à l'endothélium pour pénétrer dans l'intima et devenir des macrophages, ceci auto-entraînant l'inflammation locale.
  - La migration de cellules musculaires lisses de la média du vaisseau vers l'intima.



- 3- Les cellules musculaires lisses vont sécréter du collagène, et des protéoglycanes en lien avec un remaniement de la matrice extra-cellulaire initié par la sécrétion de métallo-protéases.
- 4- Dans l'intima, les cellules spumeuses vont s'organiser en noyau lipidique qui sera progressivement cerné d'une chape fibreuse formée de collagène et de cellules musculaires lisses (partie A, Figure 1).

Au niveau microscopique, l'AHA (American Heart Association) a singularisé six étapes dans l'évolution de l'athérosclérose au cours de la vie (15) :

Type 1, lésions initiales : elles correspondent à la présence dans l'intima de cellules spumeuses isolées, lésions infra-cliniques présentent chez l'enfant le plus souvent.

Type 2, stries lipidiques : correspondant à un regroupement de cellules spumeuses avec une migration intimale de cellules musculaires lisses et de lymphocytes T. Ces lésions sont considérées comme réversibles.

Type 3, phase pré-athéromateuse : représente un continuum entre les lésions de type 2 et type 4. Le nombre de cellules spumeuses, de macrophages et de cellules musculaires augmente au sein de l'intima. Apparaissant vers l'âge de 20 ans avec une incidence croissante avec l'âge, ces lésions sont irréversibles.

Type 4, athéromateuse : l'amas de cellules avec les vésicules lipidiques extracellulaires va s'organiser en centres lipidiques (partie A, Figure 1). Une réorganisation de l'intima et une calcification des tissus vont avoir lieu, associées à un remaniement vasculaire capillaire.

Type 5, fibro-athéromateuse : correspond à la définition de l'OMS où une plaque d'athérosclérose bordée d'une chape riche en collagène va être produite. Ce type de lésion va entraîner des sténoses des vaisseaux qui pourront avoir un retentissement sur le flux et le débit sanguin selon le diamètre du vaisseau.

Type 6, compliquées : elles représentent les lésions qui vont entraîner la majorité des pathologies cardiovasculaires aiguës. La plaque d'athérome peut s'éroder par fragilisation de

sa chape fibreuse, créant une inflammation locale favorisant une croissance de la taille de la plaque d'athérome, diminuant le diamètre de la lumière du vaisseau.

Une ulcération plus marquée voire une rupture de plaque sont à risque d'évènements plus sévères. Localement, la mise à nu de l'endothélium va engendrer l'agrégation de plaquettes et peut même provoquer une occlusion du vaisseau. En distalité, le matériel issu de la plaque (embol de cholestérol) peut occlure un vaisseau de plus petit calibre et provoquer une ischémie voire une nécrose locale. Ces évènements aigus sont en lien avec l'infarctus du myocarde, des défaillances rénales, neurologiques, ou encore ischémie de membres ou ischémie mésentérique. (18)

Des hémorragies intra-plaques peuvent aussi survenir à ce stade. Sur un même modèle que l'érosion de la plaque, l'activation plaquettaire par mise en contact du sang avec le noyau lipidique peut créer un thrombus pariétal occlusif (partie B, Figure 1).

L'activation plaquettaire est au cœur des complications athéromateuses. On distingue trois étapes de ce « temps plaquettaire ».

- *L'adhésion plaquettaire* : c'est la première étape de l'hémostase primaire avec une adhésion des plaquettes circulantes au niveau de l'endothélium vasculaire. Cette adhésion est possible par le Facteur de Willebrand, lien indispensable entre les plaquettes et le collagène présent dans le sous-endothélium (19) (20).

- *L'activation des plaquettes* : un fois l'adhésion plaquettaire consolidée, l'activation des plaquettes va se traduire par des modifications morphologiques des plaquettes, par la production de thromboxane A<sub>2</sub> (qui est un agent vaso-actif, médiateur essentiel dans l'agrégation plaquettaire), par l'activation de l'intégrine  $\alpha$ IIb $\beta$ 3 présente sur la membrane des plaquettes et la libération de protéines avec un rôle de fixation des plaquettes (19)(20) .

- *L'agrégation des plaquettes* : l'ensemble des modifications précédentes va aboutir à la formation d'un amas de plaquettes : le thrombus (20).

La formation du thrombus représente donc l'aboutissement de l'hémostase primaire. Ensuite, un réseau de fibrine va venir consolider le thrombus, c'est la phase d'hémostase secondaire. Pour finir, la fibrinolyse va venir dégrader la masse fibrino-plaquettaire après la réparation vasculaire (20).

Au final, différents types de lésions peuvent découler de lésions athéromateuses (15) :

- Thrombus, sténoses, retrouvés dans les lésions de type 5 et 6.
- Embols de cholestérol, décrits dans les lésions de type 6.
- Anévrismes artériels, perte du parallélisme des parois du vaisseau artériel par fragilisation de la paroi en lien avec la plaque d'athérome. Cette anomalie expose les patients à une rupture d'anévrisme.
- Faux-anévrismes et hématomes intra-pariétaux.

Ces lésions sont en lien avec les principales pathologies de l'athérosclérose, c'est-à-dire l'angor et le syndrome coronarien aigu, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques et hémorragiques et les artériopathies oblitérantes des membres inférieurs.

## 2.2.2 Athérothrombose et pathologies associées

En 2016, les pathologies cardiovasculaires touchent un million de patients hospitalisés en France. C'est la première cause de mortalité chez les femmes et la seconde chez les hommes (12).

Les pathologies en lien direct avec l'athérosclérose sont donc l'angor et le syndrome coronarien aigu (95% des infarctus du myocarde ont pour cause l'athérosclérose coronaire) (21), les accidents vasculaires cérébraux (AVC) ischémiques et hémorragiques et l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) (15).

### 2.2.2.1 Angor et syndrome coronarien aigu

#### 2.2.2.1.1 Angor

La prévalence de l'angine de poitrine augmente avec l'âge dans les deux sexes, allant de 5-7 % chez les femmes âgées de 45-64 ans à 10-12 % chez les femmes âgées de 65-84 ans, et de 4-7 % chez les hommes âgés de 45-64 ans à 12-14 % chez les hommes âgés de 65-84 ans (22).

L'angor stable (ou angine de poitrine) correspond à un déséquilibre entre apport et besoin en oxygène au niveau des tissus myocardiques survenant à l'effort, par réduction de la lumière des vaisseaux par l'athérome. Au repos, l'extraction d'oxygène au niveau capillaire est déjà

maximale dans le myocarde, et le seul mécanisme d'augmentation de l'apport d'oxygène à l'effort passe par une vasodilatation locale favorisant une majoration du débit coronaire. L'athérome diminue donc les mécanismes d'adaptation à l'effort. L'ischémie myocardique stable se manifeste alors à l'effort par une douleur thoracique rétro-sternale constrictive caractérisant l'angor typique. La disparition de la douleur rapidement après l'arrêt de l'effort ou après prise de Trinitrine, vasodilatateur coronaire puissant, est un argument indispensable à la définition de l'angor stable.

#### 2.2.2.1.2 Syndrome coronarien aigu

En 2016, les données de l'Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale (INSERM) sur les décès en lien avec une cardiopathie ischémique révèlent en France 23 667 décès chez les plus de 75 ans sur les 32 640 décès tout âge confondu, soit 73% des décès en France (75-84 ans 8 252 décès, 85-94 ans 12 846 décès, > 95 ans 2 569 décès) (13).

Le syndrome coronarien aigu correspond à une douleur d'angor prolongée survenant au repos (plus de 20 minutes) en lien avec la survenue d'une ischémie myocardique aiguë. Contrairement à l'angor, l'ischémie myocardique survient au repos en lien avec une sub-occlusion voire occlusion aiguë de la lumière coronaire. Ce défaut perfusionnel est majoritairement en lien avec l'athérome par ulcération de plaque, favorisant localement la formation d'un thrombus ou embolisation coronaire en distalité en lien avec une rupture de plaque. Une composante spastique par irritation endothéliale peut aggraver le phénomène.

Le déséquilibre aigu entre apport et besoin en oxygène au sein des cellules myocardiques peut dans ce cas entraîner une dysfonction myocardique sévère par sidération voire nécrose myocardique si la perfusion tissulaire n'est pas rapidement restaurée (21).

La troponine, enzyme cardiaque comprenant trois sous-unités (T, I, C) qui permettent la stabilité, le fonctionnement et l'efficacité du sarcomère cardiaque, est un marqueur de souffrance myocardique s'il est retrouvé en forte quantité dans le sang.

Selon la Société Européen de Cardiologie (ESC), l'infarctus du myocarde est défini par :

- Une élévation ou une chute de troponine avec au moins une valeur au-delà du 99<sup>e</sup> percentile

- Associée à :
  - Des signes cliniques d'ischémie
  - Et/ou l'apparition d'onde Q ou la modification de l'électrocardiogramme (ECG)
  - Et/ou un élément d'imagerie en faveur d'une perte de myocarde d'origine ischémique et/ou une mise en évidence d'un thrombus à la coronarographie ou à l'autopsie.

L'infarctus du myocarde de type 1 a une cause athéromateuse alors que l'infarctus du myocarde de type 2 est lié à un déséquilibre entre apport et besoin en lien avec d'autres causes (hémodynamique, embol, spasme).

On distingue deux types de syndrome coronarien aigu :

- Le syndrome coronarien aigu sans élévation du segment ST sur l'ECG (NSTEMI), en lien avec une sub-occlusion coronaire entraînant potentiellement des anomalies de repolarisation à l'ECG
- Le syndrome coronarien aigu avec élévation du segment ST sur l'ECG (STEMI), en lien avec une occlusion coronaire

Sur le plan nosologique, on rapproche l'angor instable du groupe des syndrome coronariens aigus sans élévation du segment ST, même si dans ce cas il n'y a ni élévation de la troponine ni modification à l'ECG. (23). L'incidence du NSTEMI est plus importante chez les sujets âgés avec un plus grand nombre de comorbidités.

La prise en charge des syndromes coronariens aigus comprend l'administration en urgence d'antiagrégants plaquettaires à forte dose afin d'endiguer la progression du thrombus intra-coronaire.

Dans le NSTEMI, la prise en charge est initialement médicamenteuse avec une indication de coronarographie dans les 24 premières heures selon certains critères (ESC 2020).

Les STEMI sont dans 60% des cas en lien avec une rupture de plaque athéromateuse, dans 20% des cas avec une érosion de plaque et dans 70% des cas une thrombose coronarienne est observée (15). Une occlusion coronarienne supérieure à 20-40 minutes conduira inexorablement à une nécrose tissulaire débutante pouvant devenir trans-murale au bout de 12

heures. L'impact de cette occlusion coronarienne va dépendre de plusieurs paramètres comme la hiérarchisation coronaire, la zone qu'elle vascularise, la température corporelle et le débit sanguin restant dans la coronaire (24).

La restauration d'un flux coronaire normal est donc urgent dans le STEMI. Une coronarographie doit être réalisée en urgence, associée le plus souvent à une angioplastie coronarienne. Si l'accès à un centre de cathétérisme ne peut être disponible dans les 2 heures, une thrombolyse intraveineuse sera privilégiée, l'urgence étant la restauration du flux sanguin coronaire. Du fait de contre-indications et d'effets secondaires graves, la thrombolyse est discutée aussi selon les comorbidités du patient et le début de la douleur (plus efficace dans les 3 heures qui suivent le début de la douleur). Dans certains cas d'atteintes très sévères et/ou complexes, une prise en charge chirurgicale par pontage coronaire est nécessaire.

Au décours d'une angioplastie avec stenting, une bi-antiagrégation plaquettaire est nécessaire pendant les 12 mois suivant l'évènement coronarien aigu.

Une prise en charge adaptée est indispensable dans le cadre des syndromes coronariens aigus du fait de l'impact sur le pronostic des patients. Ces évènements peuvent se compliquer d'insuffisance cardiaque voire de mort subite.

La prévention cardiovasculaire est aussi primordiale, certains patients étant plus difficile à dépister comme les patients diabétiques pouvant souffrir d'ischémie silencieuse.

.

#### 2.2.2.2 Accident vasculaire cérébral ischémique (AVC)

Selon les données de l'INSERM de 2013 en France, les accidents cérébraux vasculaires (AVC) sont responsables de 31 346 décès dont 11 860 décès chez les patients âgés de 65 à 84 ans soit 38% et 16 930 décès chez les plus de 85 ans soit 54% (25).

Les AVC sont répartis en deux grandes groupes : les AVC d'origine ischémique et les AVC d'origine hémorragique.

Aux États-Unis en 2013, 800 000 personnes souffrent d'un AVC, 87% de ces AVC sont d'origine ischémique et seulement 10% sont dus à des hémorragies intracérébrales et 3% dus à

des hémorragies méningées. Il est également mis en évidence que le risque d'AVC augmente avec l'âge et principalement après 60 ans (14).

Au même titre que pour les syndromes coronariens aigus, plusieurs mécanismes en lien avec l'athérogenèse vont être impliqués dans les AVC ischémiques :

- L'athérosclérose va être le facteur déclenchant de certains AVC (environ 30% des AVC ischémiques) avec une rupture de plaque formant un thrombus et aboutissant à l'occlusion d'une artère cérébrale distale. Les sténoses serrées comme retrouvées dans certains syndromes coronariens aigus sont plus rares ici (26).

- Les cardiopathies emboligènes (environ 20% des AVC ischémiques), avec pour point d'appel une fibrillation auriculaire, vont être d'autant plus importantes que le patient a déjà subi un AVC ou un accident vasculaire ischémique au niveau d'un membre (26).

- Les infarctus lacunaires (environ 20% des AVC ischémiques) représentent des petits infarctus par occlusion d'une artériole cérébrale profonde, la multiplication de ces infarctus lacunaires va être la cause de l'AVC (26).

- Les autres mécanismes vont regrouper la dissection des artères cervico-encéphaliques qui va se retrouver plus particulièrement chez les sujets jeunes ayant subi un traumatisme au niveau du cou, ou des causes beaucoup plus rares comme les artériopathies inflammatoires, infectieuses et les pathologies néoplasiques (26).

La prise en charge ici va reposer sur une thrombolyse si le délai d'apparition des symptômes le permet (inférieur à 4 heures 30 minutes) et vers une protection des fonctions cérébrales avec un contrôle strict de la tension artérielle, une oxygénation, un contrôle de la température et de la glycémie (27).

### 2.2.2.3 Artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)

D'après une revue de la littérature (28), la prévalence de l'AOMI dans les pays à haut revenu serait de 5% chez les patients de 45 à 48 ans et augmenterait jusqu'à 18% chez les plus de 85 ans.

L'AOMI est provoquée par une sténose artérielle d'au moins 70% au niveau du membre inférieur. Le diagnostic est possible dès l'interrogatoire s'il met en évidence la survenue d'une claudication, douleur au niveau du membre inférieur (cuisse, mollet) survenant à l'effort et

rapidement résolutive à l'arrêt. À l'examen, on peut observer une diminution des pouls périphériques, un temps de recoloration cutanée allongé et des troubles trophiques (ulcères, fragilité des phanères). L'index de pression systolique (IPS), pression artérielle systolique à la cheville rapportée à la pression artérielle systolique humérale, objective une AOMI s'il est inférieur à 0,9. Il peut cependant être mis en défaut chez les patients souffrant de média-calcosse (patients diabétiques) où il peut être supérieur à 1,3. L'examen clé est l'écho-Doppler des membres inférieurs permettant de localiser et évaluer la sténose artérielle.

Parallèlement à l'angor, la symptomatologie est liée à une ischémie tissulaire en lien avec l'athérome. La sévérité de l'ischémie est en lien avec le degré d'obstruction vasculaire, la rapidité d'évolution et la présence d'une collatéralité artérielle (3). Un patient peut donc être symptomatique seulement à la marche (la classification de la sévérité se fait sur la distance parcourue sans douleur) ou bien même au repos en lien avec une ischémie critique.

La prise en charge repose sur le contrôle des facteurs de risque, les antiagrégants plaquettaires et selon la gravité, la rééducation à la marche, ou bien un traitement interventionnel par angioplastie ou pontage.

### 2.2.3 Pharmacologie des antiagrégants plaquettaires

Comme décrit dans le paragraphe 2.2.1 « Physiopathologie de l'athéro-thrombose », les plaquettes vont avoir un rôle essentiel dans la réalisation du thrombus lors d'une lésion vasculaire. La formation du thrombus est l'aboutissement de trois étapes qui vont respectivement mettre en jeu de nombreuses protéines.

Les antiagrégants plaquettaires vont agir de façon directe ou indirecte sur certaines de ces protéines pour inhiber la formation du thrombus fibrino-plaquettaire.

En pratique courante, quatre types d'agents antiplaquettaires sont utilisés avec un mode d'action différent :

- L'acide acétylsalicylique ou Aspirine, s'il est utilisé à dose antiagrégante à savoir de 75 mg à 300 mg, va agir en bloquant de façon irréversible la cyclo-oxygénase de type 1 (COX 1). Il diminue la production de thromboxane A<sub>2</sub>, libéré lors de l'activation des plaquettes et essentiel à l'agrégation de ces dernières entre elles. (29) (20).



D'un point de vue pharmacocinétique, le pic plasmatique de la molécule est atteint 20-30 minutes après administration, l'acide acétylsalicylique étant ensuite métabolisé au niveau hépatique. Du fait de son inhibition irréversible sur la COX 1, sa durée d'action peut aller jusqu'à 10 jours après administration. Il faut aussi noter que la molécule passe la barrière fœto-placentaire.

- Les thiényopyridines représentées par le Clopidogrel (2ème génération) et le Prasugrel (3ème génération) et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines représentés par le Ticagrélol (30).

- Les anti-GPIIb/IIIa vont bloquer le récepteur membranaire GPIIb/IIIa au fibrinogène et par conséquent annuler la formation du thrombus fibrino-plaquettaire (30) (29).

### 2.3 Principales molécules : ASPIRINE, inhibiteurs P2Y12, leurs effets secondaires et contre-indications

Selon les situations cliniques, les recommandations préconisent l'utilisation d'acide acétylsalicylique associé ou non à un inhibiteur de P2Y12 (31) (32) (33).

L'acide acétylsalicylique dont la première spécialité historique est l'Aspirine, est présent aujourd'hui sous plusieurs formes et produit par différents laboratoires en ce qui concerne la dose antiagrégante :

- *Aspégic*
- *Aspirine protect*
- *Kardégic*, qui représente le 4ème traitement le plus vendu en officine en 2013 avec une augmentation de 4,1% entre 2010 et 2013 (9)
- *Resitune*

Les inhibiteurs de P2Y12 sont représentés par le Clopidogrel (*Plavix*) qui est le plus vendu en officine (9), le Prasugrel (*Efient*) et le Ticagrélol (*Brilique*).

Les différentes indications de l'Aspirine et des inhibiteurs de P2Y12 seront détaillées dans le chapitre suivant.

Ces deux types de molécules ont comme effet indésirable commun d'augmenter le risque hémorragique (34). La localisation préférentielle de ces événements indésirables varie selon la molécule utilisée.

### 2.3.1 Aspirine

L'étude ASPREE a récemment étudié les événements hémorragiques chez les patients sous Aspirine à dose antiagrégante versus placebo (7). Il est mis en évidence un taux d'hémorragie grave chez les patients sous Aspirine de 8,6 pour 1 000 personnes-années contre 6,2 chez les patients placebo. C'est au niveau gastro-intestinal et intracrânien que le risque hémorragique est le plus important (7) (8). Les saignements intestinaux sont même les plus fatals chez les sujets âgés (8).

L'intolérance à la molécule n'est pas non plus négligeable puisque environ 5% des patients sont intolérants à l'Aspirine en Europe. Les signes cliniques d'intolérance peuvent se manifester par des atteintes bronchiques, des atteintes cutanées à type d'urticaire, des angio-oedèmes et enfin le syndrome de Fernand Vidal (asthme, polypose naso-sinusienne et intolérance à l'Aspirine) (35).

En lien avec les effets indésirables de l'Aspirine, un ulcère gastroduodéal actif, une intolérance à l'Aspirine ainsi que toute pathologie hémorragique non contrôlée représentent les contre-indications à la molécule (36).

### 2.3.2 Inhibiteurs P2Y12

Parmi les inhibiteurs de P2Y12, nous ne citerons que le Clopidogrel qui est le plus utilisé dans la pratique courante et le plus vendu en pharmacie (9).

L'étude CAPRIE (37) compare les effets indésirables du Clopidogrel avec ceux de l'Aspirine pour 19 185 patients. Il ressort que le Clopidogrel est responsable d'hémorragies intracrâniennes et d'hémorragies mortelles chez 0,38% des patients alors qu'elles surviennent chez 0,53% des patients sous Aspirine. Il en est de même pour les hémorragies digestives retrouvées chez 1,99% des patients traités par Clopidogrel contre 2,66% des patients traités par Aspirine.

Cependant les troubles digestifs (diarrhées et vomissements) sont plus fréquents chez les patients sous Clopidogrel que sous Aspirine (4,5% contre 3,4%) (37). Il en va de même pour les réactions cutanées.

Les contre-indications du Clopidogrel vont donc être les saignements actifs ou les lésions hémorragiques évolutives, un antécédent d'intolérance et une insuffisance hépatique sévère (38).

## 2.4 Indications thérapeutiques : prévention primaire et prévention secondaire

### 2.4.1 Prévention primaire

À l'inverse de la prévention secondaire, les indications d'antiagrégation en prévention primaire des événements cardiovasculaires ne sont pas définies de façon précise et diffèrent selon les sociétés savantes.

Ainsi, des différences vont être observées entre les recommandations de la HAS, de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) et l'American College of Cardiology (ACC) (31) (32) (33). Tous ces organismes sont en accord sur les indications d'antiagrégation en prévention primaire en cas de haut de risque cardiovasculaire mais les recommandations divergent sur les critères qui vont déterminer si le patient est à haut risque cardiovasculaire ou non.

Le diabète apparaît comme la principale discordance entre les différentes recommandations. Ce point sera détaillé ultérieurement.

#### 2.4.1.1 Présentation des différents scores de risque cardiovasculaire

L'échelle de Framingham a été le premier score d'évaluation du risque cardiovasculaire établi. Elle permet d'estimer le risque d'événement cardiovasculaire fatal ou non (angor, syndrome coronarien aigu, insuffisance coronarienne) à 10 ans en prenant en compte l'âge, la tension artérielle, le LDL- et HDL-cholestérol, le tabagisme et le diabète comme facteurs de risque (39).

Aux États-Unis où elle a été conçue, cette échelle sert de référence pour l'évaluation du risque cardiovasculaire.

L'échelle Systematic Coronary Risk Estimation (SCORE) était l'outil d'évaluation du risque cardiovasculaire recommandé en Europe par l'ESC. Elle a été développée à partir de douze cohortes européennes (39) et estime le risque d'évènement cardiovasculaire fatal à 10 ans.

En 2021, l'ESC a amélioré l'estimation du risque d'évènement cardiovasculaire chez les patients sans comorbidité cardiovasculaire avec la mise en place du SCORE 2 pour les patients de 40 à 69 ans et du SCORE 2-OP (Systematic Coronary Risk Estimation 2 Older Persons) pour les patients de 70 à 89 ans (32). Ce nouvel outil d'estimation du risque cardiovasculaire à 10 ans présente deux principales différences avec l'échelle SCORE :

- Permet une estimation du risque cardiovasculaire chez les patients de plus de 65 ans avec l'échelle SCORE 2-OP
- Permet une estimation à 10 ans du risque de survenue d'évènement cardiovasculaire fatal et non fatal

Quatre déclinaisons existent pour les pays européens, à très haut risque, à haut risque, à risque modéré et à bas risque cardiovasculaire. La France est considérée comme un pays à bas risque cardiovasculaire.

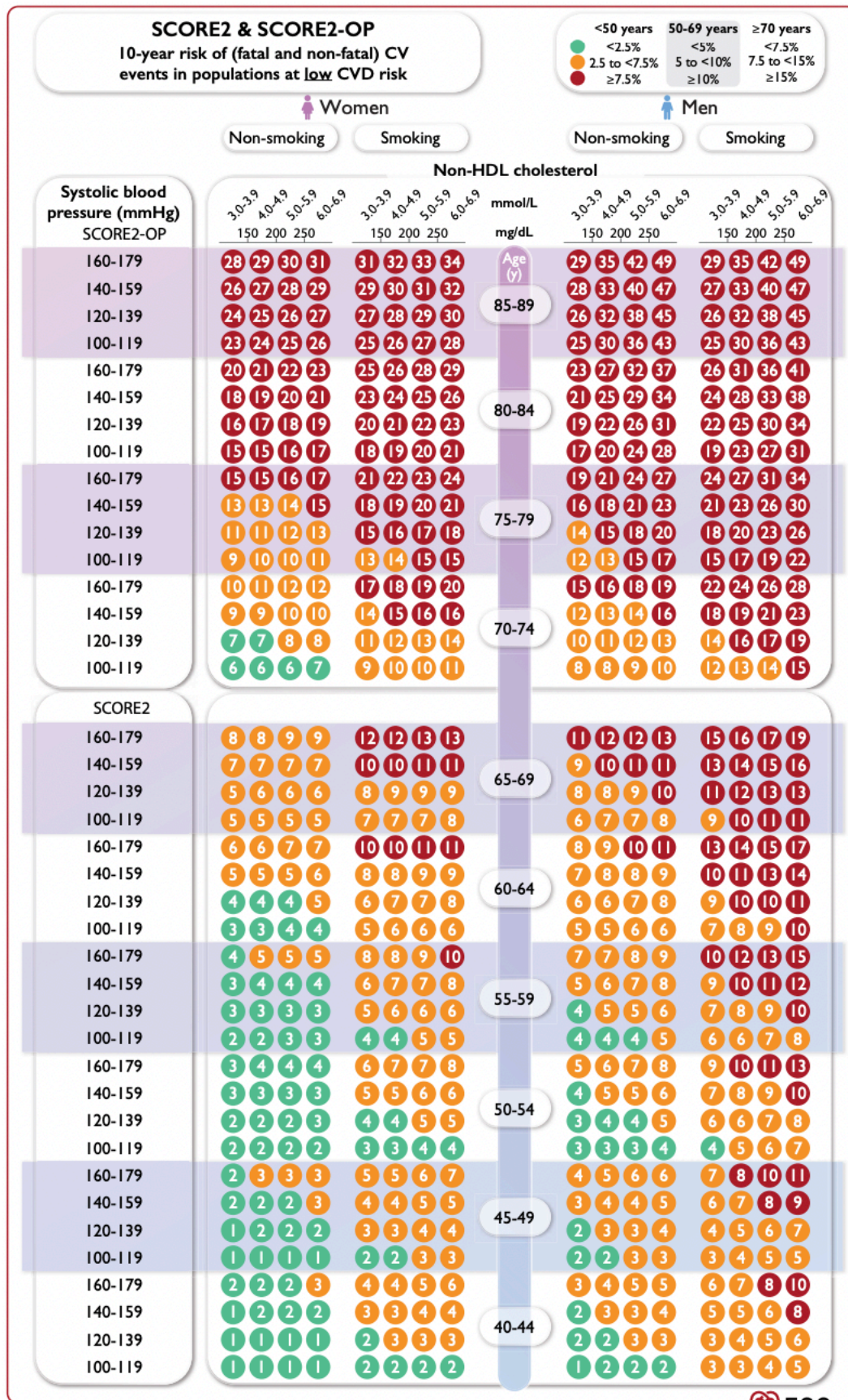


Figure 2 : Échelle SCORE 2 et SCORE 2-OP (32)

Les indicateurs principaux pour mesurer ce risque individuel sont :

- L'âge (40-89 ans) et le sexe
- La tension artérielle
- Le tabagisme
- Le taux de cholestérol sanguin total en mg/dL ou mmol/L

Ainsi à partir des critères suivants et selon la table de calcul (Figure 2), le risque absolu est évalué et trois niveaux de risque de comorbidité cardiovasculaire à 10 ans ont été définis.

Tableau 1 : Risque cardiovasculaire selon SCORE 2 et SCORE 2-OP chez les patients sans antécédent cardiovasculaire (32)

	<50 ans	50-69 ans	≥70 ans
Risque cardiovasculaire faible à modéré	< 2,5%	< 5%	< 7,5%
Haut risque cardiovasculaire	2,5 à < 7,5%	5 à <10%	7,5 à <15%
Très haut risque cardiovasculaire	≥ 7,5%	≥ 10%	≥ 15%

Cette méthode de calcul du risque cardiovasculaire présente l'avantage d'être facilement utilisable par l'ensemble des spécialités médicales.

#### 2.4.1.2 Recommandations ESC 2021

L'ESC en 2021 ne préconise pas d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire pour les patients sans pathologie cardiovasculaire (32) et déconseille la mise en place d'une antiagrégation plaquettaire systématique chez les patients sans facteur de risque cardiovasculaire identifié. Cependant, elle propose la mise en place d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire chez les patients à haut et très haut risque cardiovasculaire en l'absence de contre-indication et en prenant en compte la balance bénéfice-risque du traitement (32).

Le tableau suivant résume les degrés de risque cardiovasculaire selon les comorbidités des patients (insuffisance rénale, hypercholestérolémie, diabète type 2, antécédent de pathologies cardiovasculaires).

Tableau 2 : Définition risque cardiovasculaire ESC 2021 (32)

Comorbidité		Risque cardiovasculaire
Insuffisance rénale	Modérée	Haut risque
	Sévère	Très haut risque
Hypercholestérolémie familiale		Haut risque
Diabétique type 2 (et patients diabétiques type 1 de plus de 40 ans)	Diabétique depuis moins de 10 ans sans autre facteur de risque cardiovasculaire	Risque modéré
	Diabétique depuis plus de 10 ans sans facteur de risque cardiovasculaire et/ou atteinte sévère d'organe cible	Haut risque
	Diabétique avec facteur de risque cardiovasculaire et/ atteinte sévère d'organe cible	Très haut risque
Pathologie cardiovasculaire documentée : AOMI, coronaropathie revascularisée, AVC ischémique, artériopathie revascularisée		Très haut risque

AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs ; AVC : accident vasculaire cérébral ; DFG : débit de filtration glomérulaire, insuffisance rénale modérée : DFG 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou DFG 45-69 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et albuminurie/créatininurie 30-300 ou DFG ≥ 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et albuminurie/créatininurie > 300 ; insuffisance rénale sévère : DFG < 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> ou DFG 30-44 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> et albuminurie/créatininurie > 30 ;

#### 2.4.1.3 Recommandations HAS 2012

La HAS préconise en 2012 une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire lorsque le risque cardiovasculaire est qualifié de élevé c'est-à-dire, indépendamment du diabète et de l'insuffisance rénale, lorsque le SCORE est supérieur à 5% en 10 ans (33).

Ces recommandations s'étendent aux sujets de plus de 75 ans, mais l'HAS précise que les contre-indications aux anti-thrombotiques sont plus fréquentes dans cette population.

#### 2.4.1.4 Recommandations ACC 2019

L'ACC recommande en 2019 une antiagrégation en prévention primaire chez les patients à haut risque cardiovasculaire de 40 à 70 ans et déconseille une antiagrégation plaquettaire systématique chez les patients de plus de 70 ans et ce d'autant plus que le risque hémorragique est important sous traitement (31).

Tableau 3 : Indication antiagrégation plaquettaire ACC 2019 (31)

Recommandations utilisation Aspirine en prévention primaire ACC 2019
- Aspirine (75 -160 mg) prescrit en prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez les patients de 40 à 70 ans présentant un risque cardiovasculaire élevé sans augmenter le risque hémorragique.
- Aspirine (75 – 160 mg) ne doit pas être prescrit en prévention primaire de façon systématique chez les patients de plus de 70 ans présentant un risque cardiovasculaire élevé.
- Aspirine (75 – 160 mg) ne doit pas être prescrit en prévention primaire chez les patients dont le risque hémorragique est élevé

En somme, les différentes sociétés savantes s'accordent toutes pour affirmer que la balance bénéfice-risque doit être évaluée en cas d'instauration d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire. Le risque d'évènement secondaire sous traitement peut être approché par le calcul du risque hémorragique pour chaque patient à l'aide de scores validés.

La prescription d'une antiagrégation en prévention primaire doit donc être mûrement réfléchie dans la population gériatrique, étant exposée plus fréquemment aux complications hémorragiques que la population générale (40).

Il est aussi intéressant de noter que l'Aspirine et le Clopidogrel ne possèdent l'AMM que pour une utilisation en prévention primaire d'évènement cardiovasculaire (36) (41).

#### 2.4.1.5 Diabète

En France, les maladies cardiovasculaires représentent la principale cause de décès chez les patients diabétiques, avec une surmortalité d'un facteur de 2,19 pour les cardiopathies ischémiques et d'un facteur de 1,76 pour les AVC (42). La prévalence du diabète traitée médicalement en France entre 2007 et 2010 étant de 4,4%, la population diabétique représente un groupe conséquent de patients avec un risque cardiovasculaire global important. C'est une population où la prévention du risque cardiovasculaire est donc primordiale.

L'HAS en 2012 (33) recommande une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire chez les patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire élevé, c'est-à-dire :

- Les patients ayant une microalbuminurie confirmée ou une protéinurie ou une maladie coronaire silencieuse documentée
- Les patients ayant au moins deux facteurs de risque parmi les suivants :



- Âge > 50 ans pour les hommes et > 60 ans pour les femmes
  - Durée de diabète > 10 ans dans les deux sexes
  - Hypertension artérielle ou tabagisme ou dyslipidémie ou antécédents familiaux de maladie cardiovasculaire précoce
- Les patients ayant un risque cardiovasculaire > 5% à 10 ans, on peut considérer que le risque cardiovasculaire est élevé lorsque la durée du diabète dépasse 15 ans

L'ESC en 2019 et 2021 recommande la prescription d'antiagrégants plaquettaires en prévention primaire chez les diabétiques avec un risque cardiovasculaire élevé et très élevé (43) (32) en l'absence de contre-indications (Tableau 4 et Tableau 5).

Tableau 4: Recommandation ESC 2019 pour les patients diabétiques (43)

Recommandations antiagrégation plaquettaire prévention primaire pour patients diabétiques ESC 2019
- Aspirine (75 – 160 mg) prescrit en prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez les patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire très élevé ou élevé en l'absence de contre-indication
- Aspirine (75 – 160 mg) ne doit pas être prescrit en prévention primaire des accidents cardiovasculaires chez les patients diabétiques avec un risque cardiovasculaire modéré ou faible

Tableau 5 : Catégorie des risques cardiovasculaires chez les patients diabétiques (43)

Définition du risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques ESC 2019	
Très haut risque	Patients diabétiques avec pathologie cardiovasculaire ou : <ul style="list-style-type: none"> <li>- atteinte d'un organe cible (protéinurie, insuffisance rénale sévère DFG &lt; 30 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, hypertrophie ventriculaire gauche, rétinopathie)</li> <li>- ≥ 3 facteurs de risque cardiovasculaire (âge, hypertension, dyslipidémie, tabagisme, obésité)</li> <li>- diabète de type I depuis plus de 20 ans</li> </ul>
Haut risque	Patients diabétiques depuis plus de 10 ans sans atteinte d'organe cible ou facteur de risque cardiovasculaire
Risque modéré	Patients diabétiques de type I de moins de 35 ans ou de type II de moins de 50 ans et diabétiques depuis moins de 10 ans et sans facteur de risque cardiovasculaire

DFG : débit de filtration glomérulaire

Néanmoins, en 2019 l'étude randomisée ASCEND a voulu comparer l'efficacité et la sécurité de l'Aspirine faible dose en prévention primaire versus placebo chez 15 480 patients diabétiques sans autre facteur de risque cardiovasculaire (44). Le risque de survenue d'événement cardiovasculaire chez les patients sous Aspirine est diminué de 12% par rapport à la population placebo pour un risque de survenue d'événement hémorragique supérieur de 29%.

Ces résultats pourraient inciter les sociétés savantes à revoir les recommandations d'antiagrégation plaquettaire chez les patients diabétiques.

#### 2.4.1.6 Athéromatose asymptomatique : AOMI, sténose athéromateuse carotidienne

Une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire est indiquée chez un patient asymptomatique en cas de sténose carotidienne supérieure à 60%.

Il a, en effet, été mis en évidence qu'une sténose carotidienne supérieure à 60 % augmente le risque d'infarctus du myocarde de 2% par an (45).

En ce qui concerne le risque cardiovasculaire chez les patients souffrant d'AOMI, on sait qu'un index de pression systolique supérieur à 0,9 multiplie le risque d'évènement cardiovasculaire par 3 (46) sans qu'aucune étude clinique n'ait cependant prouvé l'efficacité de l'antiagrégation primaire dans cette situation clinique.

Il n'y a donc aucune indication à une antiagrégation primaire en cas d'AOMI asymptomatique.

#### 2.4.1.7 Insuffisance rénale chronique modérée

La HAS préconise la mise en place d'une antiagrégation plaquettaire en préventions primaire et secondaire chez les patients avec une insuffisance rénale, à l'exception des sujets âgés avec une insuffisance rénale modérée liée à l'âge (33).

L'ESC et l'ACC n'ont pas de recommandations particulières concernant les patients présentant une insuffisance rénale mais s'accordent à dire que les insuffisances rénales modérée et sévère augmentent le risque de survenue d'évènements cardiovasculaires (31) (32).

L'ESC considère cependant les patients avec une insuffisance rénale modérée et sévère comme à haut risque et très haut risque de survenue d'évènement cardiovasculaire donc pouvant potentiellement bénéficier d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire selon la situation clinique.

Aucune précision n'est donnée concernant l'insuffisance rénale des sujets âgés par l'ESC ni l'ACC.

#### 2.4.1.8 Résumé des indications d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire

La lecture des recommandations de la HAS de 2012, de l'ESC de 2019 et 2021 et de l'ACC de 2019 nous a permis d'établir le tableau suivant que nous utiliserons pour le reste de notre étude.

Tableau 6 : Résumé indication antiagrégation plaquettaire prévention primaire

Prévention primaire	HAS 2012 (33)	ESC 2019 et 2021 (43) (32)	ACC 2019 (31)
<b>+ 70 ans</b>	Indication AAP similaire à la population générale, chez les patients à haut ou très haut RCV	Indication AAP similaire à la population générale chez les patients à haut ou très haut RCV	Contre-indication AAP
<b>Diabétique</b>	Indication AAP chez les patients avec un RCV élevé ou très élevé	Indication AAP chez les patients avec un RCV élevé ou très élevé	Indication AAP chez les patients de 40-70 ans à haut ou très haut RCV.
<b>Insuffisant rénal</b>	Indication AAP chez tous les patients sauf les SA avec une insuffisance rénale modérée liée à l'âge	Pas de recommandation particulière, prise en charge au cas par cas.	Pas de recommandation particulière, prise en charge au cas par cas.
<b>Athéromathose asymptomatique</b>	Indication AAP si sténose carotidienne supérieure à 60% et si AOMI symptomatique		

AAP : antiagrégation plaquettaire ; RCV : risque cardiovasculaire

#### 2.4.2 Prévention secondaire

Les indications thérapeutiques d'une antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire d'évènement cardiovasculaire sont bien listées par des recommandations (31) (32), basées sur des études cliniques à haut niveau de preuve.

En effet, une méta-analyse du British Medical Journal met en évidence que l'utilisation d'antiagrégants plaquettaires en prévention secondaire réduit le risque d'AVC de 25%, le risque d'infarctus du myocarde de 30% et de façon plus globale le risque de décès d'origine vasculaire de 20% (47).

Un rapport récent de l'ESC de 2021 reprend les indications d'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire d'un évènement cardiovasculaire (32) :

- AVC : si l'AVC est bien de cause athéromateuse (et non de cause cardio-embolique), l'utilisation au long cours d'Aspirine ou de Clopidogrel est recommandée.

association d'Aspirine et de Clopidogrel, puis par la suite de l'Aspirine au long cours seule. La bi-antiagrégation plaquettaire peut être abaissée à 1 mois après une angioplastie dans la coronaropathie stable sous certaines conditions pour limiter le risque hémorragique. Elle est le plus souvent suivie au moins 6 mois la plupart du temps.

- AOMI : si celle-ci est symptomatique, une simple antiagrégation plaquettaire est indiquée. Dans l'année après la pose d'un stent, une bi-antiagrégation plaquettaire sera mise en place puis suivie par une simple antiagrégation plaquettaire au long cours.

Les recommandations de la HAS de 2012 comprennent quelques situations cliniques supplémentaires d'indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire (33) :

- Pontage aorto-coronarien : une bi-antiagrégation plaquettaire est recommandée pendant un an après la chirurgie, puis une simple antiagrégation plaquettaire sera suivie.
- Sténose carotidienne : l'antiagrégation plaquettaire est recommandée uniquement en cas de sténose carotidienne symptomatique, c'est-à-dire ayant provoqué un déficit hémisphérique focalisé ou une cécité monoculaire homolatérale à la sténose datant de moins de 6 mois. Il est alors indiqué un traitement par antiagrégation simple.

#### 2.4.3 Association anticoagulation et antiagrégation plaquettaire

Selon les recommandations de l'ESC de 2018 (48), l'association à long terme d'une antiagrégation plaquettaire et d'une anticoagulation dans un contexte de revascularisation myocardique est déconseillée dans certaines situations cliniques, particulièrement :

- Chez les patients avec une fonction rénale altérée
- Chez les sujets âgés
- Chez les patients avec des comorbidités notamment chez les patients diabétiques

#### 2.4.4 Calcul du risque hémorragique HEMMORR2HAGES

L'appréciation du risque hémorragique est essentielle dans le calcul de la balance bénéfice-risque pour l'introduction d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire. Cependant, il n'y a pas à ce jour de score hémorragique validé pour la mise en place d'antiagrégation plaquettaire.

Deux scores sont mis en avant dans les études sur le risque hémorragique, le score HASBLED (score validé pour les patients avec une moyenne d'âge de 66,8 ans (49)) et le score HEMMORR2HAGES validé pour les patients âgés de plus de 75 ans (50).

Le score HEMORR2HAGES représente donc le meilleur outil disponible pour évaluer le risque hémorragique chez les patients de plus de 75 ans.

*Tableau 7 : Score HEMORR2HAGES (50)*

Items HEMORR2HAGES		Points
H	Maladie rénale ou hépatique	1
E	Alcoolisation chronique	1
M	Néoplasie en cours ou en rémission	1
O	Age > 75 ans	1
R	Thrombopénie	1
R	Antécédent d'hémorragie	2
H	HTA non contrôlée	1
A	Anémie	1
G	Facteur génétique CYP 2C9	1
E	Risque de chute	1
S	AVC ischémique	2

Les items du score sont les suivants (50) :

- Maladie rénale : insuffisance rénale sévère avec débit de filtration glomérulaire (DFG) inférieur à 30 ml/min
- Maladie hépatique : insuffisance hépatique terminale ou cirrhose
- HTA non contrôlée : pression artérielle systolique (PAS) supérieure à 160 mmHg sur plusieurs mesures de tension artérielle

- Réduction des fonctions plaquettaires : thrombopénie avec taux de plaquettes inférieur à 150 G/L
- Anémie : taux d'hémoglobine inférieur à 13 g/dL chez l'homme et 12 g/dL chez la femme
- Risque excessif de chute : une démence, une maladie de Parkinson, une maladie psychiatrique ou un antécédent de chute
- Antécédent d'hémorragie
- Antécédent d'AVC ischémique
- Présence du facteur génétique CYP 2C9 (que nous ne prendrons pas en compte pour la suite)

Ainsi, pour évaluer le risque hémorragique dans la population étudiée, nous utiliserons le score HEMORR2HAGES.

## 2.5 Évolution des recommandations d'antiagrégation chez les sujets âgés

Bien que dans la population générale il a été démontré qu'un traitement par antiagrégant plaquettaire en prévention primaire réduit le risque d'événement cardiovasculaire en augmentant cependant le risque hémorragique (51), il y a très peu d'études centrées sur les sujets de plus de 65 ans.

L'ensemble des recommandations actuelles sur les indications d'antiagrégation plaquettaire est basé sur des résultats d'études où la population âgée est très peu représentée (51) (52).

Pour remédier à cette situation des travaux récents ont été réalisés pour évaluer les prescriptions d'antiagrégation en prévention primaire chez des sujets de plus de 65 ans.

La plus récente est l'étude ASPREE (53). C'est une étude interventionnelle, contrôlée contre placebo et réalisée en double aveugle. Il est inclus les sujets de plus de 70 ans et exclus les sujets avec des antécédents d'incidents cardiovasculaires, les patients dépendants et les patients avec des troubles cognitifs avancés.

L'objectif principal de cette étude est d'étudier la durée de vie sans incapacité des patients traités par 100 mg d'Aspirine par rapport à celle de ceux sous placebo. Le critère de jugement

principal combine le taux de survenue d'évènements cardiovasculaires et le taux de survenue d'effets indésirables sous antiagrégation plaquettaire.

L'étude ASPREE a aussi évalué d'autres éléments sous la forme de critères de jugement secondaires (54) (7), à savoir :

- Les effets de l'Aspirine sur les causes de décès chez les sujets âgés sans pathologie cardiovasculaire (54)
- Les effets de l'Aspirine sur les événements cardiovasculaires et les saignements chez les sujets âgés sans pathologie cardiovasculaire (7)
- Les effets de l'Aspirine sur la durée de vie sans incapacité (55)

Dans ASPREE après 4,7 ans de suivi, il a été montré que l'utilisation d'Aspirine à dose antiagrégante en prévention primaire ne prolonge pas la durée de vie sans incapacité (54) (55) chez les sujets de plus de 70 ans en bon état général. Une surmortalité de 1,6 décès pour 1 000 personnes-année a même été mise en évidence dans la population de patients traités par Aspirine versus placebo (54).

Ainsi, aucune amélioration sur le taux de survenue d'évènement cardiovasculaire n'est constatée dans la population Aspirine (7) en dépit d'une augmentation du risque hémorragique. Le risque de saignements digestif et cérébral est augmenté de 38% chez les patients sous Aspirine (7).

Des résultats similaires sont retrouvés dans une étude clinique japonaise centrée sur une population de plus de 60 ans (56). Le suivi à 5 ans des patients avec et sans Aspirine n'a pas mis en évidence de différence significative sur la survenue d'évènements cardiovasculaires.

Il n'est donc pas admis que l'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire ait un réel bénéfice dans la survenue d'évènements cardiovasculaires. Néanmoins, elle a une incidence certaine sur le risque hémorragique de cette population déjà fragile.

### 3 Iatrogénie

En 1969, l’OMS définit la iatrogénie comme « toute réponse néfaste et non recherchée à un médicament survenant à des doses utilisées chez l’homme à des fins de prophylaxie, de diagnostic et de traitement » (57).

La iatrogénie se définit donc par l’ensemble des effets secondaires non souhaités qu’un traitement va entraîner sur le patient. Le terme de iatrogénie est un terme générique qui représente les effets indésirables des traitements mais aussi les erreurs de prescriptions, les mésusages, les hospitalisations provoquées et les infections nosocomiales.

Dans la littérature, le terme de « iatrogénie médicamenteuse évitable » est souvent retrouvé. Afin d’identifier ces situations de iatrogénie médicamenteuse évitables et de prescriptions médicamenteuses inappropriées, plusieurs concepts et outils d’aide à la prescription ont été créés.

En 2005, une étude rétrospective multicentrique de 2 707 patients avec une moyenne d’âge de 82,2 ans met évidence que 19,8% des patients ont au moins un traitement inapproprié (58).

#### 3.1 Misuse, underuse, overuse

Pour expliciter ce terme de iatrogénie, une classification a été établie en se basant sur le principe de médicament potentiellement inapproprié de Beers en 1991 (10). Trois catégories de prescription potentiellement inappropriée ont été établies :

- Misuse (prescription inappropriée) : représente la prescription de traitement dont la balance bénéfico-risque est négative, c’est-à-dire que l’impact iatrogène du traitement sur le patient sera plus délétère que l’apport bénéfique de celui-ci. Ce type de prescription ne concerne pas uniquement le choix de la molécule mais aussi sa posologie, l’association médicamenteuse avec les possibles interactions médicamenteuses qui peuvent s’en suivre, et son renouvellement.

Les prescriptions de benzodiazépines à demi-vie longue ou d’anti-inflammatoires non stéroïdiens représentent les principaux exemples de *misuse*, en effet leurs prescriptions doivent



être réduites au minimum en raison du risque d'effets indésirables majoré chez les sujets âgés, notamment rénaux et digestifs (59).

- *Underuse* (défaut de prescription) : correspond à l'absence de prescription devant une pathologie où des traitements ont été identifiés comme efficaces à des fins thérapeutiques ou en prévention.

La vaccination annuelle antigrippale représente un exemple *d'underuse* avec un vaccin qui a démontré son efficacité face à une pathologie meurtrière particulièrement dans la population gériatrique avec 8 117 décès attribuables à la grippe dont 84% chez les plus de 75 ans (60).

- *Overuse* (excès de prescription) : représente la prescription d'un traitement dont le service médical rendu (SMR) (61) est insuffisant ou dont l'indication n'est pas ou plus posée dans le contexte actuel (en fonction des nouvelles données sur la pathologie ou de nouveaux résultats d'études cliniques).

Le SMR (61) est un critère défini par plusieurs paramètres : la gravité de la pathologie pour laquelle il est étudié et les données propres au médicament dans un indication précise.

Les données propres au médicament sont elles aussi définies par trois paramètres :

- L'efficacité et les effets indésirables du traitement, qui déterminent ainsi le rapport bénéfice-risque propre au médicament
- Sa place dans la stratégie thérapeutique et donc sa comparaison avec les stratégies déjà existantes
- Son intérêt pour la santé publique, qui est représenté par le coût financier, le coût humain et matériel de la pathologie à traiter

Ainsi, trois niveaux de SMR sont définis : un SMR majeur ou important, un SMR modéré ou faible, un SMR insuffisant. En fonction de ces trois niveaux, le pourcentage de remboursement du médicament par l'Assurance Maladie est fixé et représente donc un critère essentiel dans son intégration dans les recommandations médicales et dans sa prescription au quotidien.

La prescription de statines chez les patients de plus de 80 ans en prévention primaire de pathologie cardiovasculaire est un bon exemple *d'overuse* dans la mesure où leur efficacité après 80 ans n'a jamais été prouvée (62). L'étude PROSPER sur laquelle sont basés les résultats des statines sur les pathologies cardiovasculaires repose sur une population de 70 à 82 ans. L'utilisation de statines chez les patients de plus de 82 ans n'est basée que sur une extrapolation des résultats de cette étude sur une population cible plus jeune (62).

Il en est de même avec la prescription d'antiagrégant plaquettaire chez les patients présentant une fibrillation auriculaire (63). En effet, dans cette méta-analyse regroupant 21 études cliniques, il est retrouvé que 10-20% des patients sous anticoagulation pour une fibrillation auriculaire ont également un antiagrégation plaquettaire prescrite. Les anticoagulant oraux vont réduire le risque d'AVC de 60% alors que les antiagrégants plaquettaires seulement de 20% (63). De plus, la prescription en association d'anticoagulants et d'antiagrégants plaquettaires augmente significativement le risque d'hémorragie intracrânienne (63).

### 3.2 Critères Beers et STOPP/START

Le concept de prescription médicamenteuse inappropriée (PMI) peut se définir à la fois par un excès de prescription ou par un défaut de prescription chez les sujets âgés.

Initialement ce concept de PMI a été mis en application avec la liste de Beers créée en 1991(10). Cette liste est représentée par une liste exhaustive de traitements inappropriés en gériatrie, elle a été conçue aux États-Unis et est donc adaptée à la population américaine.

Elle a fait l'objet de plusieurs révisions en 1997, 2003 , 2012, 2015 et 2019 (64) (Annexe 2 : Critères Beers 2019 (64)). Dans la dernière révision en date, de nouveaux paramètres ont été inclus dont les traitements nécessitant un ajustement avec la fonction rénale.

Cette liste présente un certain nombre d'inconvénients (65) :

- Cette liste de médicaments inappropriés n'est pas transposable à tous les pays du fait des différences de pratiques et de prescriptions
- Elle ne prend pas en compte le diagnostic du patient ni l'appréciation clinique
- Elle ne prend pas en compte le défaut de prescription (les prescriptions par omission)

Afin d'obtenir un outil plus proche de la réalité clinique et plus applicable au quotidien, une nouvelle approche a été abordée et les critères STOPP/START (Screening Tool of Older Person's potentially inappropriate Prescriptions/Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment) ont été créés pour les plus de 65 ans.

Ainsi, cette liste de critères STOPP/START a vu le jour en 2008 (11). Elle propose une liste de traitements potentiellement inappropriés avec les critères STOPP et une liste de traitements potentiellement omis avec les critères START.

Cet outil à la prescription a été établi en tenant compte de résultats d'études cliniques, de consensus de gériatres, pharmaciens, psychiatres spécialisés en gériatrie, et a été adapté aux molécules les plus fréquemment prescrites en Europe de l'Ouest. Il a également été conçu pour une utilisation dans le quotidien des praticiens et donc faciliter sa rapidité d'usage (11).

Dans sa première version, la liste de critères STOPP contient 65 items répartis en 9 sous-groupes pour faciliter son utilisation et la liste de critères START contient 24 items répartis en 6 sous-groupes. Ces critères ont été confrontés dans de nombreuses études et ont révélé une réduction significative de l'incidence des événements iatrogéniques chez le sujet âgé lorsque les prescriptions étaient adaptées aux critères STOPP/START (66).

En effet, en appliquant les critères STOPP/START, des études retrouvent une incidence de PMI de 21% en soins primaires, 34-50% en soins secondaires et 60% en soins au domicile, en comparaison, en suivant les critères de Beers, l'incidence de PMI retrouvée sera moindre avec 13-18% en soins primaires, 25-32% en soins secondaires et 37% en soins au domicile (66). Les critères STOPP/START apparaissent comme plus sensibles à la détection des PMI.

Cependant, aux vues de l'évolution rapide de la médecine moderne et de ses thérapeutiques, une nouvelle version des critères STOPP/START a été réalisée en 2015 (67) (Annexe 1 : Critères STOPP/START v2 française (67)). La liste de critères STOPP v2 se compose de 81 items (soit 16 items de plus) et la liste de critères START v2 se compose de 34 items (soit 10 de plus).

Cette seconde version des critères STOPP/START apparait comme un outil encore plus fiable et facile d'utilisation par l'ensemble des praticiens, et notamment des médecins généralistes qui en auront le plus l'utilité au quotidien lors des renouvellements d'ordonnances par exemple.

En ce qui concerne le sujet qui nous intéresse ici à savoir les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires, plusieurs critères STOPP et START sont identifiés (67):

- STOPP v2 :
  - o Aspirine au long cours à dose >160 mg/j

- Aspirine en présence d'un antécédent d'ulcère gastroduodéal sans prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons
  - Antiagrégant plaquettaire en présence d'un risque hémorragique significatif
  - Aspirine associée au Clopidogrel en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux
  - Aspirine associée à un anticoagulant oral pour une fibrillation atriale
  - Antiagrégant plaquettaire en association avec un anticoagulant oral pour une artériopathie stable (coronarienne, cérébro-vasculaire ou périphérique)
- START v2 :
- Aspirine en présence d'une fibrillation atriale et d'une contre-indication majeure à l'anticoagulation
  - Antiagrégant plaquettaire en présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébro-vasculaire ou périphérique

Il existe d'autres listes de PMI, comme la liste de LAROCHE (établie en France, dont la dernière révision remonte à 2007), les critères de ZHAN, les critères de McLEOD, les critères IPET (Improving Prescribing in the Elderly Tool), mais elles sont moins utilisées en pratique et ne seront pas utilisées dans notre étude.

Dans la pratique, en Europe de l'Ouest, il a été mis en évidence que les critères STOPP/START sont plus adaptés à la détection des PMI (68). Une étude comparative des différentes listes de PMI révèle que les critères STOPP/START semblent être les plus complets et les plus adaptés à une pratique quotidienne (69).

En 2018, une étude portant sur les prescriptions médicamenteuses chez les patients de plus de 65 ans hospitalisés dans un service non gériatrique a mis en évidence que 58% des patients présentaient au moins un critère STOPP en début d'hospitalisation et 46% au moins un critère START, 11% des médicaments concernés étaient des antiagrégants plaquetitaires (70).

### 3.3 Iatrogénie spécifique aux sujets âgés

En lien avec une polymédication plus présente chez les sujets âgés (4) et une fragilité physiologique plus importante (59), la population gériatrique présente ses propres spécificités concernant la iatrogénie.

Les services de santé œuvrent pour prendre en charge ce problème de santé publique et des programmes de formation et de réformes sont mis en place en France sous la direction de la HAS comme le plan d'action : Prescription Médicamenteuse chez le sujet âgés (PMSA) en 2005 (5).

#### 3.3.1 PMSA (Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé)

Depuis 2005, dans le cadre de l'évaluation des pratiques professionnelles (définie par le décret du 14 avril 2005), un plan d'action spécifique aux sujets âgés a été mis en place par la HAS (5) : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé (PMSA). Ce plan d'action vise une diminution de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé par une meilleure prescription au quotidien.

Il s'applique à l'ensemble des praticiens travaillant avec une population gériatrique mais est axé principalement sur les médecins traitants car ils représentent les principaux prescripteurs dans cette tranche de la population.

Ce programme regroupe un ensemble d'outils pour la pratique quotidienne, des mémos et des référentiels d'évaluations selon le type de pratiques. (Annexe 3 : Haute Autorité de Santé - Prescrire chez le sujet âgé (5))

#### 3.3.2 Spécificité physiologique du sujet âgé

Le sujet âgé présente des facteurs de risque de iatrogénie médicamenteuse spécifiques. En effet, ils sont le plus souvent polymédiqués (1) et du fait du vieillissement physiologique et de leurs fragilités, ils sont plus sensibles aux effets secondaires de leurs traitements que les autres tranches d'âges. Mais il est important de souligner que dans ces facteurs de risques il y a également une part socio-environnementale (59).

Le risque iatrogénique chez le sujet âgé peut donc se diviser en deux catégories : les facteurs liés au sujet et ceux liés au traitement.

### 3.3.2.1 Facteurs de risque iatrogéniques liés au sujet âgé

Sur le plan physiologique, il y a un certain nombre de paramètres qui vont se modifier avec le vieillissement de l'organisme et ainsi la pharmacocinétique du traitement sera à prendre en compte (59) (71).

En premier lieu, la fonction rénale des patients se dégrade avec l'âge de façon physiologique ou bien provoquée par des pathologies chroniques (le diabète et l'HTA principalement). La majorité des molécules utilisées de nos jours ont une élimination totalement ou partiellement rénale. Ainsi, la pharmacocinétique de ces molécules sera impactée par une diminution de la clairance rénale et leur concentration plasmatique va être augmentée comme leur demi-vie. Ces modifications risquent de provoquer des intoxications (71) chez les patients traités.

Il est donc essentiel chez les sujets âgés d'adapter la posologie au débit de filtration glomérulaire.

En plus de l'élimination des traitements, deux autres paramètres vont être modifiés chez le sujet âgé : la distribution du traitement dans l'organisme et son métabolisme.

La distribution du traitement dans l'organisme va être influencée par une perte ostéo-musculaire associée à un gain adipeux. Cela va entraîner une répartition des traitements différente avec par exemple un stockage et une libération sans cinétique spécifique des molécules lipophiles et des pics plasmatiques vont être observés.

La modification de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique va également entraîner une plus grande sensibilité aux molécules agissant sur le système nerveux central, comme par exemple les sédatifs (59).

Le métabolisme du traitement va être influencé par la diminution de la fonction hépatique (59). En effet, de nombreux traitements ont un premier passage hépatique et leur disponibilité par la suite sera donc modifiée en cas de diminution de la fonction hépatique. Comme pour la diminution de la fonction rénale, la concentration plasmatique du traitement sera plus importante qu'attendue.

Les sujets âgés vont également être plus exposés à certaines situations aiguës comme la déshydratation, les décompensations cardiaques, les infections et les chutes.

Ainsi, il est nécessaire de réévaluer les prescriptions médicamenteuses à chaque situation aiguë à laquelle le patient est soumise pour éviter que des traitements pris au long cours soient responsables d'une iatrogénie médicamenteuse (72).

L'administration des traitements va également être modifiée chez les sujets âgés avec une diminution de la force, des difficultés de communication, des troubles de la déglutition, de la vue et de l'ouïe (72), autant de paramètres qui vont donc venir perturber la prise quotidienne des traitements et diminuer l'observance avec le risque à terme d'une survenue de iatrogénie médicamenteuse (59) (72).

Les facteurs environnementaux d'isolement social, de pauvreté, de dépendance ou de changement d'environnement avec une institutionnalisation par exemple vont être des données à prendre en compte dans la prévention de la iatrogénie médicamenteuse.

Il a, en effet, été mis en évidence que la fragilité des patients âgés est nettement influencée par des facteurs sociaux, comme la détérioration et la diminution des interactions sociales qui vont entraîner un repli sur soi du patient (73), et des facteurs environnementaux représentés par des milieux de vie peu stimulants, une diminution des ressources économiques et des problèmes d'accessibilité aux soins (73).

En France, en 2017, une personne sur trois de plus de 60 ans est considérée comme en état d'isolement, avec des liens sociaux affaiblis et un sentiment de solitude. En effet, chez les plus de 60 ans, 22% sont isolés du cercle familial, 28% du cercle amical et 21% du cercle de voisinage (74). Chez ces patients, l'isolement social va venir ajouter un facteur de risque de iatrogénie médicamenteuse.

### 3.3.2.2 Facteur de risque iatrogénique lié au traitement : la polymédication

La polymédication est définie en 2004 par l'OMS comme « l'administration de nombreux médicaments de façon simultanée ou l'administration d'un nombre excessif de médicaments ».

Selon les données de l'Assurance Maladie de 2015, 30 à 40 % des personnes âgées de 75 ans ou plus prennent au moins 10 médicaments différents par jour. Dans une étude de l'IRDES

(Institut de Recherche et de Documentation en Economie de la Santé) en 2015 chez une population de plus de 75 ans, il est révélé que 87,4% de la population étudiée prend plus de 5 traitements et 33% plus de 10 traitements (3).

La polymédication peut être décrite sous deux angles différents, un point de vue quantitatif et un point de vue qualitatif (75).

- L'aspect quantitatif va se définir par un nombre de médicaments pris par jour. Ce nombre peut être variable selon les études mais le nombre de 5 traitements pris par jour (76) définit la polymédication dans les études épidémiologiques. En effet, dans la majorité des études, c'est à partir de ce chiffre seuil de 5 traitements qu'une augmentation significative des risques iatrogènes et des complications médicales est observée (76). Ainsi ce chiffre sera retenu pour le reste de notre étude.
- L'aspect qualitatif va se définir en fonction des critères de bon usage des médicaments et notamment grâce à des listes de médicaments définis comme inappropriés avec par exemple la liste de Beers (64).

Il a été identifié que dans la population générale certaines pathologies étaient plus à risque de polymédication : les pathologies cardiovasculaires, l'anémie et les pathologies respiratoires (76).

Le nombre de prescripteurs plus important chez les sujets âgés peut également être un facteur de risque de polymédication avec la réalisation d'ordonnances qui ne sont pas toujours faites de façon concertée. Le rôle du médecin traitant va donc être essentiel dans la relecture et le renouvellement de ces ordonnances en s'appuyant sur les critères START/STOPP et ceux de Beers (67) (64).

Ainsi, avec l'ensemble des paramètres identifiés ci-dessus, un certain nombre de facteurs de risques ont été identifiés de façon consensuelle chez les sujets âgés et ces facteurs doivent être les premiers à être pris en compte par le praticien prescripteur à chaque nouvelle prescription de traitements et surtout à chaque renouvellement d'ordonnance.



## 4 Étude

### 4.1 Objectifs

La lecture, l'analyse des recommandations de la HAS, de l'ESC et de l'ACC (32) (31) (33) et l'application en parallèle des critères STOPP and START (67) va permettre d'identifier une liste de patients chez lesquels l'utilisation ou non d'antiagrégant plaquettaire est inappropriée.

Ainsi, l'objectif principal de cette étude va être d'identifier et d'étudier les patients en situation d'*underuse* (patients avec une indication d'antiagrégation plaquettaire mais sans prescription), d'*overuse* (patients sans indication d'antiagrégation plaquettaire ou avec une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires mais pour lesquels de l'Aspirine ou du Clopidogrel sont prescrits) et de *misuse* (patients avec une prescription d'antiagrégants plaquettaires non adaptée en termes de posologie et/ou de molécules utilisées).

Les objectifs secondaires de cette étude seront de décrire et comparer la population sous antiagrégation plaquettaire et celle sans antiagrégation mais aussi d'observer les propositions de modifications thérapeutiques concernant les antiagrégants plaquettaires qui ont pu être réalisées à l'issue de l'évaluation gériatrique à l'Hôpital de Jour.

### 4.2 Matériel et méthode

#### 4.2.1 Présentation de l'étude

Il s'agit d'une étude quantitative, prospective, monocentrique basée sur une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus adressés pour une évaluation gériatrique en ambulatoire, à l'Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique de l'Hôpital Sainte-Marguerite à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille (AP-HM).

Cette étude a obtenu l'avis favorable de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et est enregistrée sur le Portail d'Accès aux Données de Santé de l'AP-HM sous le numéro PADS20-377.

Le recueil de données a eu lieu du 4 janvier au 19 février 2021 au sein de l'Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique de l'AP-HM.

Initialement, la période d'inclusion des patients devait se dérouler sur un mois mais aux vues du contexte pandémique, certains patients ont dû annuler leur évaluation. Il a donc été décidé de prolonger la durée d'inclusion.

L'Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique du service de Médecine Interne, Gériatrie et Thérapeutique du Pr VILLANI à l'AP-HM reçoit en ambulatoire une moyenne de 6 patients par jour adressés par des oncologues, des cardiologues, des neurologues et des médecins traitants pour des avis onco-gériatriques ou gériatriques. Les patients bénéficient tous d'une évaluation gériatrique standardisée (EGS).

Les patients reçus en Hôpital de Jour ont 70 ans ou plus. Il est possible que des patients de 65 à 70 ans soient évalués en Hôpital de Jour mais uniquement s'ils sont polypathologiques et/ou avec plusieurs fragilités nécessitant l'avis d'un gériatre.

Lors de la séance d'Hôpital de Jour, les patients vont pouvoir bénéficier de l'EGS, d'une évaluation diététique, d'une évaluation pharmaceutique (conciliation médicamenteuse) et/ou d'une évaluation neuropsychologique selon la pathologie ou la fragilité suspectées. Des neurologues et un cardiologue sont également présents pour donner des avis si la situation clinique le nécessite. De plus, à l'arrivée dans le service, tous les patients bénéficient d'un électrocardiogramme (ECG), d'un bilan biologique, d'une mesure des constantes hémodynamiques, de la force de préhension et de la durée de station unipodale par les infirmières (IDE) du service. Les patients bénéficient également si besoin, d'un avis ophtalmologique, oto-rhino-laryngologique, rhumatologique, mais également d'un examen d'imagerie (radiographie, scanner, ostéodensitométrie, imagerie par résonance magnétique, électromyogramme, électroencéphalogramme et échographie cardiaque).

#### 4.2.2 Population de l'étude

Dans notre travail, 141 patients ont été inclus en Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique pendant la période du 4 janvier au 19 février 2021.

### Les critères d'inclusion étaient :

- Tous les patients âgés reçus en ambulatoire, en Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique, entre le 4 janvier 2021 et le 19 février 2021 (les patients vivant en Établissement d'Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes (EHPAD) ont été inclus)

### Les critères d'exclusion étaient :

- Les patients hospitalisés dans un service hospitalier ou dans un soin de suite et de réadaptation (SSR)

Ainsi, sur les 141 patients reçus en Hôpital de Jour pendant la période d'inclusion, 20 patients ont été exclus de l'étude car ils étaient hospitalisés ; au final, 121 patients ont donc été inclus dans l'étude.

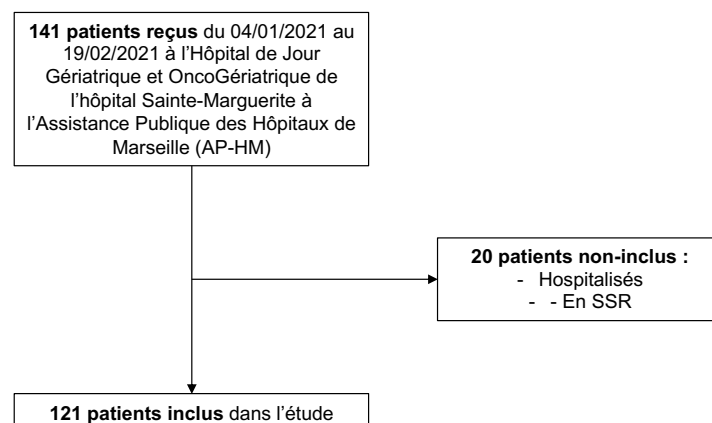


Figure 3 : Flow chart

#### 4.2.3 Recueil des données

Le recueil des données a été réalisé par mes soins avec pour objectif l'inclusion de patients répondant aux critères d'inclusion et ne présentant pas de critères d'exclusion.

Un certain nombre de variables a été recueilli pour chaque patient inclus dans l'étude :

- Age, sexe, poids, taille et l'Indice de Masse Corporelle (IMC)

- Type de logement (domicile, EHPAD, autre)
- Score Mini Mental State Examination (MMSE), normal si  $> 24/30$  (77), et résultat au test de l'horloge (78), normal si score de 7/7 (Annexe 4 : MMSE (Mini-Mental State Examination) (77))
- Score d'autonomie pour les activités de la vie quotidienne (ADL de Katz) (79), normal si égal à 6/6, et les activités instrumentales de la vie quotidienne (IADL de Lawton), normal si égal à 4/4 (80). Du score IADL il a été précisé à part la prise des traitements de manière autonome par le patient. (Annexe 5 : Score ADL (activities of daily living) : Échelle des activités de la vie quotidienne (79) ; Annexe 6 : Score IADL (instrumental activities of daily living) : Échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (80))
- L'existence d'une dénutrition selon la Haute Autorité de Santé (HAS) : IMC  $< 21$  et/ou Mini Nutritionnal Assessment (MNA)  $< 17$  (81) et/ou perte de 5% du poids du corps en un mois et/ou perte de 10% du poids du corps en 6 mois et/ou albumine  $< 35$  g/l.
- Vitesse de marche en m/s normale chez le sujet âgé si  $> 0,8$  m/s (82), le test Timed Up and Go Test (TUG normal si  $\leq 20$  secondes) (83), le temps de station unipodale normal chez le sujet âgé si  $> 5$  s (84), les chutes dans les derniers 3 mois et la présence ou non d'une aide technique à la marche
- La présence ou non de trouble de la vue
- La force de préhension normal chez l'homme si  $> 27$  kg et chez la femme si  $> 16$  kg (85)
- La présence d'un traitement par antiagrégant plaquettaire avec le type de molécule, l'année de début du traitement et la spécialité du praticien qui a initié le traitement.
- La présence d'un traitement par anticoagulant (héparines, anticoagulant oral direct (AOD), anti-vitamine K (AVK))

- La présence d'un traitement par inhibiteur de la pompe à proton (IPP)
- Le nombre de molécules prises par le patient (polymédication si > 5) (86)
- Dans les antécédents du patient sont renseignés les comorbidités de type coronaropathies stentées ou non, les accidents vasculaires cérébraux ischémiques ou hémorragiques, l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs, le diabète, l'hypertension artérielle, la consommation d'alcool de façon chronique, les cancers, la fibrillation auriculaire et l'ulcère gastro-duodéal avec ou sans pyrosis afin de déterminer si le patient a une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire et/ou secondaire (32) (31).
- A partir des comorbidités est calculé le score de Charlson adapté à l'âge (multiples comorbidités si  $\geq 6$ ) (87) ainsi que le score de risque hémorragique HEMORR2HAGES (faible risque si  $< 2$ , risque intermédiaire si 2-3 et risque élevée si  $\geq 4$ ) (50)
- Dans les effets indésirables des antiagrégants plaquettaires sont renseignés les hémorragies digestives, les hémorragies cérébrales et les hématomes
- Les données biologiques recueillies sont le taux d'hémoglobine (normes : 11,7-15,0 g/dL), le taux de plaquettes (normes : 186-440 G/L), la créatininémie (normes : 45-84  $\mu\text{mol/L}$ ), l'albuminémie (normes : 35-52 g/L), le taux de prothrombine (norme :  $> 70\%$ ), le TCA patient (entre 30 et 40 s), le rapport TCA patient/témoin (norme :  $< 1,2$ ) et l'INR chez les patients sous anti-vitamine K.
- La présence ou non d'une insuffisance rénale en fonction du débit de filtration glomérulaire calculé selon la formule Cockcroft et Gault : insuffisance rénale modérée si débit de filtration glomérulaire entre 59-30 ml/min, insuffisance rénale sévère si débit de filtration glomérulaire entre 29-15 ml/min et insuffisance rénale terminale si débit de filtration glomérulaire inférieur à 14 ml/min (88).
- La présence ou non de critères STOPP and START (67).

- La présence ou non de recommandations faites lors du passage du patient en Hôpital de jour.
- Le recouplement des données issues des recommandations de la HAS, de l'ESC et de l'ACC avec la présence ou non d'une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires et la présence ou non de critères STOPP and START permettra d'établir une liste de patients en *underuse*, *overuse* et *misuse*.

Les données sont archivées sur un fichier Excel, sauvegardées sur le serveur central de l'AP-HM, accessible uniquement aux mêmes personnes (Dr COUDERC et moi-même) ayant une autorisation d'accès par un code de session personnalisé.

L'identité des patients sera codée par un numéro de patient à trois chiffres, la première lettre du nom et la première lettre du prénom.

#### 4.2.4 Analyse des données

Après le gel de la base (DATE), les données consolidées et validées ont été traitées par le statisticien. L'analyse des données a été réalisée à l'aide du logiciel SPSS version 17.0 sous Windows. Dans un premier temps, nous avons réalisé une analyse statistique descriptive nous permettant de présenter les effectifs totaux et les pourcentages de chaque variable.

Dans un deuxième temps, nous avons effectué une analyse statistique comparative selon la prescription ou non d'un AAP. L'analyse comparative univariée des données a été réalisée selon les conditions d'application d'un test du Chi<sup>2</sup> ou d'un exact de Fischer. Pour les variables non binaires, une régression logistique a été effectuée.

L'analyse comparative multivariée afin d'évaluer la variable gériatrique prédictive des facteurs sur la prise d'AAP a été réalisée par régression logistique. Les variables significatives ou dont la valeur de p était inférieure à 0.1 ont été incluses dans l'analyse. Le modèle final a été obtenu par méthode pas à pas descendante. Le seuil de significativité retenu pour l'ensemble des analyses est de  $p=0,05$ .

## 4.3 Résultats

### 4.3.1 Caractéristiques des patients et paramètres gériatriques de la population étudiée (n=121)

Concernant les 121 patients étudiés, la moyenne d'âge était de 80,9 ans et la médiane de 81 ans, avec 34,7% des patients âgés de 80 à 85 ans. On retrouvait 51,2% de femmes. Les patients vivaient majoritairement au domicile (n=115 ; 95%).

Ils étaient également majoritairement dépendants pour les activités de la vie quotidienne avec 69 patients (57%) qui avaient un score ADL < 6.

On notait une dénutrition chez 39 patients (67,8%) et un risque de chute chez 87 patients (71,9%). Cependant, les antécédents de chute dans les trois derniers mois ne concernaient que 17 patients soit 14% de la population.

La polymédication concernait 71 patients (58,7%) de la population étudiée.

En ce qui concerne les comorbidités des patients étudiés, 49 patients (40,5%) avaient un score de Charlson  $\geq 6$ .

On note que seulement 16 patients (13,2%) avaient une comorbidité vasculaire cérébrale (AIT, AVC ischémique ou hémorragique), 6 patients (5%) présentaient une AOMI symptomatique et 22 patients (18,2%) avaient une coronaropathie (3,3% d'angor et 14,9% coronaropathie stentée ou pontée).

Le risque hémorragique calculé à partir du score HEMORR2HAGES a mis en évidence que 66 patients, soit 54,5% de la population étudiée, avaient un risque hémorragique modéré et 48 patients (39,7%) avaient un risque hémorragique élevé.

En ce qui concerne la biologie, 75 patients (62%) présentaient une insuffisance rénale modérée avec une moyenne de clairance de 56,5 ml/min et seulement 9 patients (7,4%) avaient une insuffisance rénale sévère.

Concernant les traitements, 39 patients (32,2%) prenaient des antiagrégants plaquettaires, 36 patients (29,8%) en simple antiagrégation et 3 patients en double antiagrégation plaquettaire (2,5%).

La molécule majoritairement utilisée chez 32 patients (26,4%) sous antiagrégation plaquettaire était l'Aspirine, les 7 patients restants étaient sous Clopidogrel (8,3%).

L'ensemble des caractéristiques des patients sont détaillées dans le Tableau 8 : Caractéristiques des patients et paramètres gériatriques.

Tableau 8 : Caractéristiques des patients et paramètres gériatriques (n=121)

Patients (n=121)					
<b>Sex ratio</b>		<b>Charlson adapté à l'âge</b>		<b>Anémie</b>	
Hommes	59	(48,8%)	Charlson ≥6	49	(40,5%)
Femmes	62	(51,2%)	Charlson <6	72	(59,5%)
<b>Age (moy 80,9 ans/med 81 ans)</b>		<b>Accident vasculaire cérébral</b>		<b>Thrombopénie (2 dm)</b>	
70-74 ans	21	(17,4%)	AIT	4	(3,3%)
75 - 79 ans	26	(21,5%)	Ischémique	11	(9,1%)
80 -85 ans	42	(34,7%)	Hémorragique	1	(0,8%)
> 85 ans	32	(26,4%)	Non	105	(86,8%)
<b>Mode de vie</b>		<b>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</b>		<b>Antiagrégation plaquettaire</b>	
Domicile	115	(95,0%)		6	(5,0%)
EHPAD	6	(5,0%)	<b>Diabète</b>		Oui
<b>ADL</b>		<b>Hypertension artérielle</b>		Simple	
6	52	(43,0%)		31	(25,6%)
<6	69	(57,0%)	<b>Ulcère gastro-duodéal</b>		36
<b>IADL</b>		<b>Pyrosis</b>		Double	
4	63	(52%)		19	(15,7%)
<4	58	(48%)	<b>Hémorragie digestive</b>		3
<b>Prise traitement seul selon IADL</b>		<b>Saignement intracrânien</b>		Non	
	74	(61,2%)		4	(3,3%)
<b>IMC &lt;21</b>		<b>Hématomes</b>		<b>Molécule antiagrégante (n=39)</b>	
	19	(15,7%)		5	(4,1%)
<b>Dénutrition selon HAS</b>		<b>Risque hémorragique selon score Hémorragie (2 dm)</b>		ASPIRINE	
	39	(32,2%)		5	(4,1%)
<b>Risque de chute</b>		<b>Risque hémorragique selon score Hémorragie (2 dm)</b>		CLOPIDOGREL	
	87	(71,9%)		66	(54,5%)
<b>Chute dans les 3 derniers mois</b>		<b>Risque hémorragique selon score Hémorragie (2 dm)</b>		Elevé (≥4)	
	17	(14,0%)		48	(39,7%)
<b>MMSE &lt;24/30 et/ou test Horloge &lt;7/7</b>		<b>Donnée manquantes</b>		Donnée manquantes	
	29	(24,0%)		2	(1,7%)
<b>Nombre de traitements &gt; 5</b>		<b>Coronaropathie</b>		<b>Anticoagulation</b>	
	71	(58,7%)		31	(25,6%)
		Angor		<b>Inhibiteurs de pompe à protons</b>	
		Stentée/pontage		54	
		Non		(44,6%)	
		99		(81,8%)	

ADL : score autonomie activités de la vie quotidienne ; IADL : score autonomie activités instrumentales de la vie quotidienne ; IMC : indice masse corporelle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; Charlson : score de comorbidité ; Anémie : Hb < 11,7 g/L ; Thrombopénie : plaquettes < 186 g/L ; Insuffisance rénale modérée : clairance de la créatinine selon la formule Cockcroft et Gault 30-59 ml/min ; Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine selon la formule Cockcroft et Gault ≤ 29 ml/min

#### 4.3.2 Indication d'antiagrégation plaquettaire dans la population sans antiagrégation plaquettaire

L'analyse des recommandations des sociétés savantes (HAS, ESC et ACC) a permis de mettre en évidence que dans la population étudiée, sur les 82 patients qui n'avaient pas d'antiagrégation plaquettaire, 18 patients (14,9%) avaient une indication d'antiagrégation



plaquettaire en prévention primaire et 12 patients (9,9%) avaient une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire.

On note également que 8 patients (6,5 %) avaient une antiagrégation plaquettaire sans indication ni en prévention primaire ni en secondaire.

Le Tableau 9 résume les informations précédentes.

*Tableau 9 : Indication AAP selon recommandations*

<b>Patients (n=121)</b>		
<b>Prévention</b>	<b>Pas d'AAP</b>	<b>AAP</b>
Pas d'indication	52 (43,0%)	8 (6,5%)
Prévention primaire	18 (14,9%)	6 (5,0%)
Prévention secondaire	12 (9,9%)	25 (20,7%)
<b>Total</b>	<b>82 (67,8%)</b>	<b>39 (32,2%)</b>

AAP : antiagrégation plaquettaire

Parmi les 18 patients qui n'avaient pas d'antiagrégation en prévention primaire malgré une indication, 2 patients avaient une contre-indication (un ulcère gastro-duodéal actif pour le premier et un antécédent d'hémorragie digestive pour le second). Ainsi sur les 16 patients restants :

- 12 patients avaient un diabète, il est intéressant de noter que sur ces 12 patients 6 avaient un risque hémorragique élevé
- 3 patients avaient une insuffisance rénale sévère et tous présentaient un risque hémorragique élevé
- 1 patient avait un diabète et une insuffisance rénale sévère avec un risque hémorragique élevé

Ainsi on peut retenir que 6 patients (4,9%) avaient une indication d'antiagrégation en prévention primaire avec une balance bénéfico-risque positive, c'est-à-dire sans contre-indication ou risque hémorragique élevé (Figure 4).

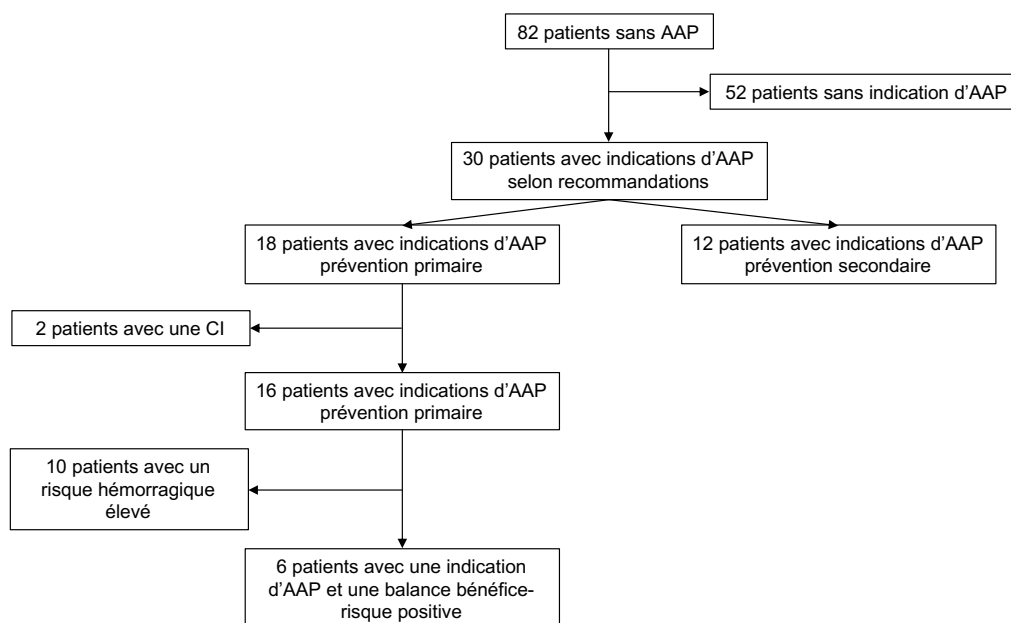


Figure 4: Flow chart patients sans AAP

AAP : antiagrégation plaquettaire ; CI : contre-indication

Les 12 patients qui n'avaient pas d'antiagrégation mais qui avaient une indication secondaire correspondent aux patients qui avaient des critères START. Les caractéristiques de ces patients seront détaillées dans le paragraphe 4.3.5.

#### 4.3.3 Caractéristiques des patients sous antiagrégant plaquettaire (n=39).

Parmi les 39 patients sous antiagrégant plaquettaire, on note que seulement 1 patient vivait en EHPAD, 27 patients (69,2%) avaient un risque chute mais seulement 3 patients (7,7%) avaient chuté dans les 3 derniers mois.

Seulement 2 patients (5,1%) cumulaient une antiagrégation plaquettaire et une anticoagulation. Un de ces 2 patients avait une anticoagulation curative pour une embolie pulmonaire d'origine néoplasique.

La majorité des patients présentait une polymédication (n=29 patients ; 74,4%).

Selon les recommandations des sociétés savantes, 4 patients (10,2 %) présentaient une contre-indication à la prescription d'antiagrégant plaquettaire. Deux patients avaient un antécédent d'AVC hémorragique et deux patients un antécédent d'hémorragie digestive ; seulement ces 4

patients avaient également une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire.

La majorité des patients sous antiagrégation plaquettaire avait un risque hémorragique modéré (22 patients ; 57,9%) et 15 patients (39,5%) avaient cependant un risque hémorragique élevé.

Toujours selon les recommandations des sociétés savantes détaillées précédemment, on note que 6 patients (15,4%) avaient une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire, 25 patients (64,1%) en prévention secondaire et 8 patients (20,5%) n'avaient pas d'indication d'antiagrégation plaquettaire.

Parmi les 8 patients qui n'avaient pas d'indication à une antiagrégation plaquettaire, 2 avaient un risque hémorragique élevé, 5 un risque hémorragique modéré et 1 patient avait un risque hémorragique faible, cependant aucun n'avait de contre-indication à une antiagrégation plaquettaire.

Aucun de ces patients n'avait d'anticoagulation associée. A noter que 3 de ces 8 patients avaient bénéficié d'une recommandation sur l'indication d'antiagrégation plaquettaire lors de leur passage en Hôpital de Jour.

Le détail de ces critères est présenté dans le tableau suivant et le flow chart suivant.

Tableau 10 Caractéristiques des patients sous antiagrégant plaquettaire (n=39)

Patients (n=39)		
<b>Sex ratio</b>		
Hommes	25	(64,1%)
Femmes	14	(35,9%)
<b>Age (moy 80,4 ans/med 81 ans)</b>		
70-74 ans	6	(15,4%)
75 - 79 ans	8	(20,5%)
80 - 85 ans	17	(43,6%)
> 85 ans	8	(20,5%)
<b>Mode de vie</b>		
Domicile	38	(97,4%)
EHPAD	1	(2,6%)
<b>ADL</b>		
6	16	(41,0%)
<6	23	(59,0%)
<b>IADL</b>		
4	18	(53,8%)
<4	21	(46,2%)
<b>Prise traitement seul selon IADL</b>		
	25	(64,1%)
<b>IMC &lt;21</b>		
	7	(17,9%)
<b>Dénutrition selon HAS</b>		
	12	(30,8%)
<b>Risque de chute</b>		
	27	(69,2%)
<b>Chute dans les 3 derniers mois</b>		
	3	(7,7%)
<b>MMSE &lt;24/30 et/ou test Horloge &lt;7/7</b>		
Oui	9	(23,1%)
<b>Nombre de traitements &gt; 5</b>		
	29	(74,4%)
<b>Charlson adapté à l'âge</b>		
Charlson ≥6	20	(51,3%)
Charlson <6	19	(48,7%)
<b>Accident vasculaire cérébral</b>		
AIT	1	(2,6%)
Ischémique	5	(12,8%)
Hémorragique	1	(2,6%)
Non	32	(82,0%)
<b>Artériopathie oblitérante des membres inférieurs</b>		
	5	(12,8%)
<b>Diabète</b>		
	14	(35,9%)
<b>Hypertension artérielle</b>		
	29	(74,4%)
<b>Ulcère gastro-duodénal</b>		
	0	
<b>Pyrosis</b>		
	7	(17,9%)
<b>Hémorragie digestive</b>		
	2	(5,1%)
<b>Saignement intracrânien</b>		
	2	(5,1%)
<b>Hématomes</b>		
	3	(7,7%)
<b>Risque hémorragique selon score Hemorragie (1 dm)</b>		
Faible (≤1)	1	(2,6%)
Modéré (2-3)	22	(56,4%)
Elevé (≥4)	15	(38,4%)
Donnée manquante	1	(2,6%)
<b>Coronaropathie</b>		
Angor	4	(10,3%)
Stentée/pontage	16	(41,0%)
Non	19	(48,7%)
<b>Anémie</b>		
	12	(30,8%)
<b>Thrombopénie</b>		
	5	(12,8%)
<b>Insuffisance rénale modérée</b>		
	26	(66,6%)
<b>Insuffisance rénale sévère</b>		
	3	(7,7%)
<b>Antiagrégation plaquettaire</b>		
Simple	36	(92,3%)
Double	3	(7,7%)
<b>Molécule antiagrégante</b>		
ASPIRINE	32	(82,0%)
CLOPIDOGREL	7	(18,0%)
<b>Anticoagulation</b>		
	2	(5,1%)
<b>Inhibiteurs de pompe à protons</b>		
	21	(53,8%)
<b>Contre-indication antiagrégation plaquettaire</b>		
	4	(10,2%)
<b>Indication antiagrégation plaquettaire</b>		
Pas d'indication	8	(20,5%)
Indication 1ere	6	(15,4%)
Indication 2ndaire	25	(64,1%)

ADL : score autonomie activités de la vie quotidienne ; IADL : score autonomie activités instrumentales de la vie quotidienne ; IMC : indice masse corporelle ; MMSE : Mini Mental State Examination ; Charlson : score de comorbidité ; Anémie : Hb < 11,7 g/L ; Thrombopénie : plaquettes < 186 g/L ; Insuffisance rénale modérée : clairance de la créatinine selon la formule Cockcroft et Gault 30-59 ml/min ; Insuffisance rénale sévère : clairance de la créatinine selon la formule Cockcroft et Gault ≤ 29 ml/min

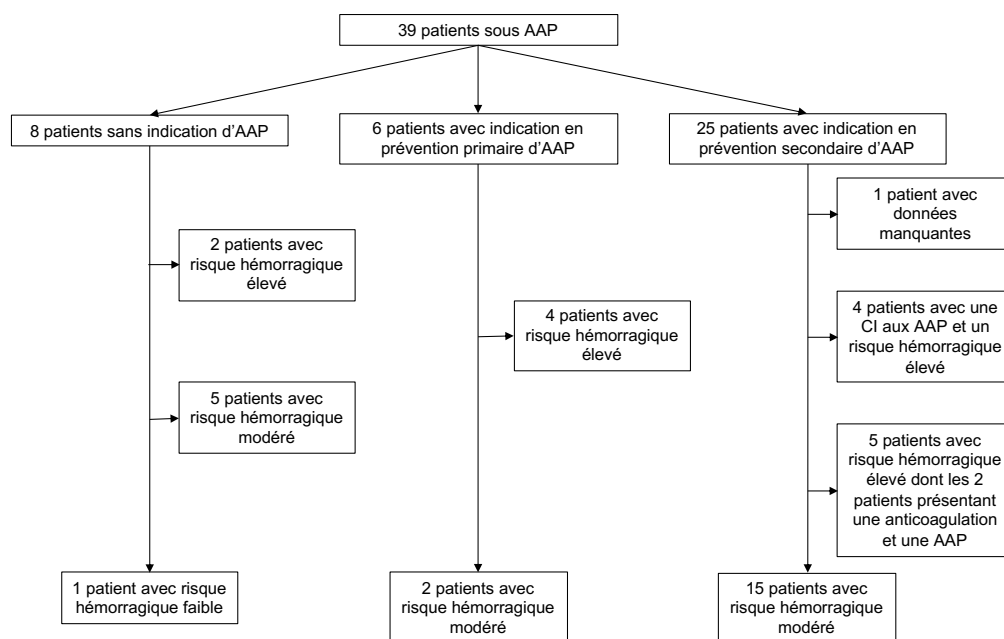


Figure 5 Flow chart patients avec AAP

AAP : antiagrégation plaquettaire ; CI : contre-indication

#### 4.3.4 Différence entre la population générale et la population sous AAP.

Les résultats de l'étude comparative entre les patients sans antiagrégant plaquettaire (82 patients) et les patients sous antiagrégant plaquettaire (39 patients) sont détaillés dans le tableau suivant.

Tableau 11 Comparaison population avec et sans antiagrégant plaquettaire (n=121)

Comparation population sans et avec AAP						
		Pas d'AAP	(%)	AAP	(%)	p value
		pop totale		pop totale		
<b>Risque hémorragique</b>	Faible	4	(3,4%)	1	(0,8%)	0,945
	Modéré	44	(37,0%)	22	(18,5%)	
	Elevé	33	(27,7%)	15	(12,6%)	
<b>Risque de chute</b>	Oui	60	(49,6%)	27	(22,3%)	0,670
<b>Polymédication</b>	Oui	42	(34,7%)	29	(24,0%)	<b>0,018</b>
<b>Charlson</b>	>6	29	(24,0%)	20	(16,5%)	0,115
<b>Dénutrition</b>	Oui	27	(22,3%)	12	(9,9%)	0,839
<b>Dépendance ADL</b>	Oui	36	(29,8%)	16	(13,2%)	0,845
<b>Dépendance IADL</b>	Oui	44	(37,0%)	18	(15,1%)	0,436
<b>Troubles cognitifs</b>	Oui	20	(16,5%)	9	(7,4%)	0,533
<b>AVC ischémique ou AIT</b>	Ischémique	6	(5,0%)	5	(4,1%)	0,312
	AIT	3	(2,5%)	1	(0,8%)	0,816
<b>AOMI</b>	Oui	1	(0,8%)	5	(4,1%)	<b>0,013</b>
<b>Coronaropathie</b>	Angor	0	(0,0%)	4	(3,3%)	<b>&lt; 0,0001</b>
	Stentée/pontage	2	(1,7%)	16	(13,2%)	<b>&lt; 0,0001</b>

AVC : accident vasculaire cérébral ; AIT : accident ischémique transitoire ; AOMI : artériopathie oblitérante des membres inférieurs.

Les patients sous antiagrégation plaquettaire sont significativement plus polymédiqués en comparaison avec les patients qui ne bénéficient pas d'un traitement antiagrégant (OR 2,762 IC 95% [1,193-6,392] p = 0,018).

Concernant les critères gériatriques, seule la polymédication semble être liée à la présence d'antiagrégant plaquettaire. Ce résultat est confirmé par la réalisation de l'analyse multivariée ci-dessous.

Tableau 12 Analyse multivariée

Analyse multivariée sans et avec AAP			
	OR	IC 95%	p value
<b>Polymédication</b>	2,762	1,193 - 6,392	0,018

Il en est de même pour les patients présentant une AOMI (OR 11,912 IC 95% [1,341-105,805]  $p = 0,013$ ), un angor (OR 42.105, IC 95% [9,052-195,856],  $p < 0,0001$ ) et une coronaropathie stentée ou pontée (OR 33,684, IC 95% [7,130-159,189],  $p < 0,0001$ ).

Cependant, les patients présentant un AVC ischémique ( $p > 0,05$ ) ou un AIT ( $p > 0,05$ ) n'avaient significativement pas plus de risque d'être traités par AAP.

#### 4.3.5 Observations des critères STOPP et START appliqués dans la population avec et sans AAP.

L'application des critères STOPP et START a permis de mettre en évidence que sur les 39 patients ayant une antiagrégation, 14 patients (35,8%) avaient au moins un critère STOPP et que parmi les 82 patients n'ayant pas d'anticoagulation, 12 patients (14,6%) avaient au moins un critère START.

En ce qui concerne les critères STOPP, parmi les 14 patients concernés, tous le sont car ils avaient un risque hémorragique élevé. On note que 2 patients (14,3%) n'avaient pas d'indication d'antiagrégation plaquettaire et 3 patients (21,4%) présentaient en plus du risque hémorragique élevé une contre-indication à l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire.

Le flow chart suivant reprend ces résultats.

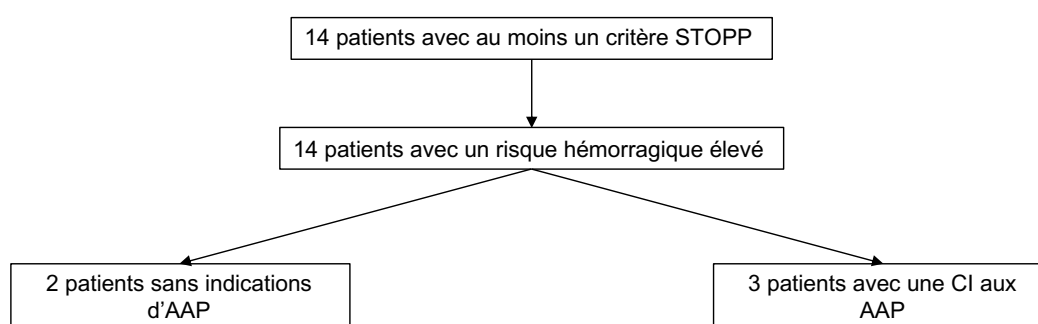


Figure 6 Flow chart patients avec au moins un critère STOPP

AAP : antiagrégant plaquettaire ; CI : contre-indication

En ce qui concerne les critères START, parmi les 12 patients concernés, 6 avaient un antécédent d'AVC ischémique mais sur ces 6 patients :

- 2 avaient une contre-indication à un traitement par antiagrégation plaquettaire avec soit un ulcère gastro-duodéal actif, soit un antécédent d'hémorragie intracrânienne.
- 2 avaient un traitement par anticoagulation orale pour une fibrillation atriale

Parmi les 6 autres patients présentant des critères START figurent :

- 3 patients qui avaient un antécédent d'AIT mais 2 de ces patients avaient également une anticoagulation pour une fibrillation auriculaire
- 2 patients qui avaient un antécédent de coronaropathie stentée
- 1 patient qui avait un antécédent d'AOMI

Ainsi, sur les 12 patients qui avaient des critères START, seulement 5 patients avaient une indication d'antiagrégation plaquettaire sans contre-indication associée ou risque hémorragique trop important.

Le flow chart suivant détaille ces résultats.

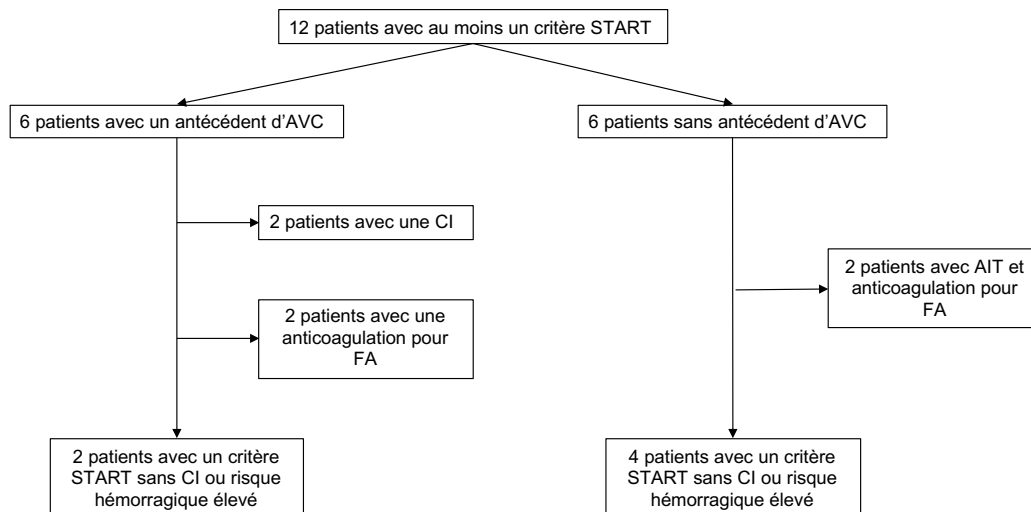


Figure 7 : Flow chart avec au moins un critère START

AVC : accident vasculaire cérébral ; CI : contre-indication ; FA : fibrillation auriculaire ; AIT : accident ischémique transitoire

#### 4.3.6 Détails des patients en misuse, underuse et overuse

L'application des recommandations médicales concernant les indications d'antiagrégation plaquettaire et l'application des critères STOPP et START à l'ensemble de nos

patients a permis d'identifier 21 patients en *overuse* (17,3%), 11 patients (9,0%) en *underuse* et 3 patients (2,4%) en *misuse* soit un total de 35 patients (29%).

Concernant les patients en situation d'*overuse*, 6 patients (4,95%) l'étaient uniquement en rapport avec les recommandations médicales de la HAS et de l'ESC et 9 patients (7,4%) présentaient uniquement des critères STOPP de 2008 et 1 patient (0,8%) avait uniquement une contre-indication à l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire. Sur les 5 patients restants (4,1%), 3 patients (2,4%) présentaient un critère STOPP et une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires, 2 patients (1,6%) présentaient un critère STOPP et aucune indication à une antiagrégation plaquettaire.

Le flow chart suivant reprend ces résultats.

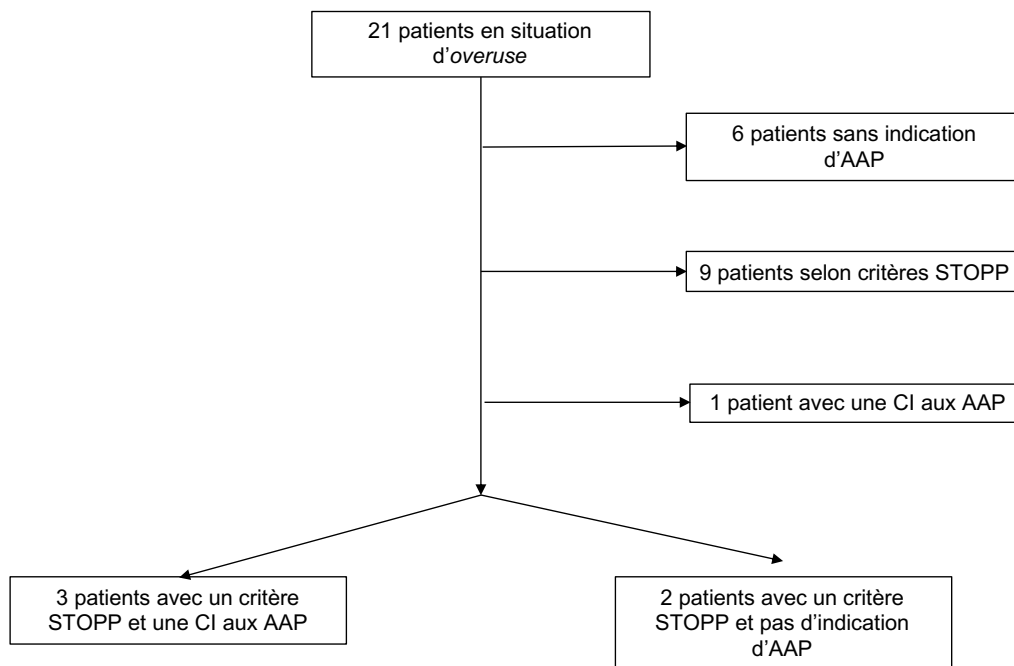


Figure 8 : Flow chart patients en situation d'*overuse*

AAP : antiagrégant plaquettaire ; CI : contre-indication

A noter que l'ACC ne préconise pas l'utilisation d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire chez les patients de plus de 70 ans, ce qui rajouterait 24 patients à la liste des patients en *overuse* si on se basait uniquement sur les recommandations américaines.

Concernant les 11 patients en situation d'*underuse*, 6 patients (4,9%) avaient une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire et 5 patients (4,1%) en prévention secondaire. Les critères d'indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention



secondaire étant les mêmes que les critères START, les 5 patients précédents répondent aux deux critères.

Les 3 patients (2,4%) en *misuse* présentaient une bi-antiagrégation plaquettaire sans indication.

Le tableau suivant résume les caractéristiques des patients en *overuse*, *underuse* et *misuse*.

Tableau 13 : *Overuse, Underuse et Misuse dans population totale (n=121)*

Population totale (n=121)	
<b>Overuse</b>	
Recommandation (HAS et ESC)	6 (4,9%)
Critères STOPP	9 (7,4%)
Contre-indication	1 (0,8%)
Critères STOPP et contre-indication	3 (2,4%)
Critères STOPP et pas d'indication	2 (1,6%)
Total	21 (17,3%)
<b>Underuse</b>	
Recommandations (HAS et ESC)	6 (4,9%)
Critères START	5 (4,1%)
Total	11 (9,0%)
<b>Misuse</b>	
Recommandation (HAS et ESC)	3 (2,4%)

#### 4.3.7 Recommandations faites aux patients en Hôpital de Jour

Lors de leur passage en Hôpital de Jour, 6 recommandations avaient été faites aux patients concernant l'antiagrégation plaquettaire dont 5 patients étaient déjà sous antiagrégation plaquettaire.

Concernant ces 6 patients, 3 patients étaient en situation *d'overuse* avec des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires sans indication ni en prévention primaire ni secondaire selon les recommandations des sociétés savantes, 1 patient était en situation *d'underuse* avec l'absence d'antiagrégation plaquettaire malgré une coronaropathie stentée et 2 patients étaient en situation de *misuse* avec une bi-antiagrégation plaquettaire depuis plus d'un an pour une coronaropathie stentée.

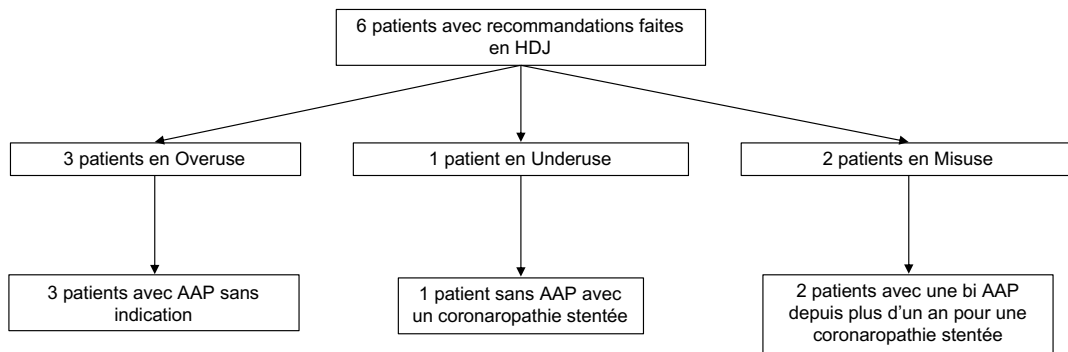


Figure 9 : Flow chart recommandations faite en HDJ

AAP : antiagrégation plaquettaire ; HDJ : Hôpital de Jour

## 5 Discussion

Cette étude qui porte sur les ordonnances et les situations cliniques de 121 patients âgés > 70 ans évalués en ambulatoire en Hôpital de Jour gériatrique à l'AP-HM a permis de mettre en évidence un total de 35 patients (29%) en situation d'*overuse*, d'*underuse* ou de *misuse* concernant les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires au regard des recommandations de la HAS, de l'ESC, de l'ACC et des critères STOPP et START.

Plus de la moitié des situations d'*overuse* étaient imputables à l'application des critères STOPP, (21 patients, 52%), notamment le critère prenant en compte le risque hémorragique. Les patients restants n'avaient aucune indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire ou secondaire selon les recommandations de la HAS ou de l'ESC. A noter que les recommandations de l'ACC n'ont pas été prises en compte dans l'identification des patients en *overuse* car celles-ci ne préconisent pas d'antiagrégation plaquettaire chez les patients de plus de 70 ans. Ces patients en situation d'*overuse* sont ainsi plus exposés à la survenue d'évènements hémorragiques tels que des hémorragies digestives hautes ou cérébrales et la balance bénéfice-risque est dans ces cas nettement défavorable. En effet, cela a été mis en évidence dans une méta-analyse de 2019 concernant 13 essais randomisés avec un total de 164 225 participants où le taux de survenue d'hémorragie digestive (HR 1,55 IC 95% [1,36-1,77]  $p < 0,05$ ) et cérébrale (HR 1,31 IC 95% [1,11-1,56]  $p < 0,05$ ) était nettement supérieur chez les patients sous antiagrégant plaquettaire par rapport à la population sous placebo (51).

Les patients en situation d'*underuse* étaient moins nombreux par rapport aux patients en situation d'*overuse*, avec seulement 11 patients (9%) également répartis entre les patients identifiés en suivant les critères START et les patients identifiés en suivant les recommandations de l'ESC, de la HAS et de l'ACC concernant l'utilisation des antiagrégants plaquettaires (32) (31) (33). La présence de patients en situation d'*underuse* met en évidence un défaut dans la prise en charge des pathologies cardiovasculaires en prévention primaire et secondaire et expose ces patients à un risque de survenue d'évènement cardiovasculaire plus important. En effet dans la méta-analyse de 2019 citée ci-dessus, il a été mis en évidence une diminution significative des évènements cardiovasculaires chez les patients sous antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire par rapport à une population sous placebo (HR 0,89 IC 95% [0,84-0,94]  $p < 0,05$ ) (51).

Ce manque de prescription d'antiagrégant plaquettaire a également été mis en évidence dans notre étude. En effet, lors de l'analyse de la présence ou non d'antiagrégants plaquettaires en fonction des comorbidités des patients (Tableau 11), aucune différence significative n'a été relevée concernant la présence d'antiagrégant plaquettaire et la présence d'AVC ou d'AIT ( $p = 0,312$  et  $p = 0,816$ ). Cela s'explique par le fait que le nombre de patients est équitablement réparti entre les deux populations alors qu'il ne devrait pas y avoir de patients avec un antécédent d'AVC ou d'AIT dans la population de patients sans antiagrégation plaquettaire. Ainsi selon les recommandations de la HAS, de l'ESC et de l'ACC, 6 patients (les 6 patients avec un antécédent d'AVC) au minimum devraient bénéficier d'une antiagrégation plaquettaire en prévention secondaire (32) (31) (33).

Les patients en situation de *misuse* étaient quant à eux minoritaires avec seulement 3 patients (2,4%) identifiés. Cela concernait des durées de bi-antiagrégation plaquettaire trop longues. Cela peut mettre en évidence le fait que les patients ne sont pas assez observants en ce qui concerne le suivi de leurs pathologies chez le médecin généraliste ou spécialiste ayant prescrit la bi-antiagrégation plaquettaire. Ces patients étaient en situation de surdosage et donc plus exposés à un risque de survenu d'évènement hémorragique, de la même façon que les patients en situation d'*overuse* (51).

En ce qui concerne les critères START, ceux-ci ne semblent pas assez exhaustifs car ils n'incluent ni les indications d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire ni les risques iatrogéniques à l'introduction d'antiagrégant plaquettaire. Cela est mis en évidence dans notre étude où sur les 12 patients présentant des critères START seulement 5 patients ont réellement une indication d'antiagrégation plaquettaire sans contre-indication pour le patient et avec une balance bénéfice-risque positive. En ce qui concerne les critères STOPP, ils permettent au prescripteur d'intégrer la notion de risque hémorragique dans la balance bénéfice-risque tant pour les patients avec une indication d'antiagrégation plaquettaire en prévention primaire que secondaire.

Une étude sur la pertinence clinique des critères STOPP et START réalisée en 2009 aboutit aux mêmes conclusions que notre étude. En effet, dans cette étude les prescriptions d'une population de 200 patients âgés avec une fracture du col du fémur ont été étudiées en appliquant les critères STOPP et START. Pour chaque traitement inapproprié identifié avec les critères STOPP, et chaque traitement omis identifié avec les critères START, la pertinence clinique était étudiée, c'est-à-dire son indication ou non en fonction des paramètres cliniques et des

antécédents du patient. Ainsi, il a été mis en évidence que les critères STOPP bénéficient d'une meilleure pertinence clinique que les critères START (89).

Dans notre étude, lors de l'EGS et de la synthèse en Hôpital de Jour, un certain nombre de recommandations ont été faites aux patients concernant leur prescription ou non d'antiagrégant plaquettaire. Seulement 6 patients (17%) ont bénéficié de recommandations sur les 35 patients identifiés en *underuse*, *overuse* ou *misuse*. La moitié des patients pour lesquels il y a eu des recommandations étaient en situation d'*overuse* (résultat non significatif), ce qui suggère une plus grande attention portée aux situations d'*overuse* plutôt qu'à celles d'*underuse* et de *misuse*. Ce faible pourcentage de recommandations concernant les prescriptions d'antiagrégation plaquettaire confirme l'importance de l'analyse et de la relecture des ordonnances des patients lors de chaque prise en charge médicale.

De plus, notre travail n'a pas mis en évidence de différence significative sur le plan des domaines et fragilités gériatriques entre la population avec et sans antiagrégant plaquettaire, notamment sur le risque de chute, la présence de trouble cognitif, la présence de dénutrition et l'état de dépendance des patients. Cela peut s'expliquer par un échantillon de population trop faible pour mettre en évidence une différence significative.

Une différence significative a cependant été mise en évidence entre les deux populations concernant la polymédication. On note que celle-ci est plus importante chez les patients sous antiagrégants plaquettaires. Cela s'explique simplement par le fait que la prescription d'antiagrégants plaquettaires intervient lors de pathologies chroniques notamment cardiovasculaires qui s'accompagnent souvent de nombreuses prescriptions médicamenteuses.

Selon les recommandations des sociétés savantes de la HAS et de l'ESC, il n'y a pas de distinction à faire entre les sujets âgés et la population générale sauf pour les recommandations américaines de l'ACC qui ne préconisent aucune antiagrégation plaquettaire en prévention primaire chez les patients de 70 ans et plus. Les recommandations de la HAS (33) sont les plus anciennes en comparaison avec celles de l'ESC (32) et de l'ACC (31) et on note que la tendance qui émerge des nouvelles recommandations est celle d'une utilisation moindre des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire.

Cela se justifie par la mise en évidence dans des études récentes (7) (55) de l'impact iatrogénique d'une utilisation non contrôlée des antiagrégants plaquettaires sans apporter la

preuve d'une diminution des événements cardiovasculaires grâce à la mise en place d'une antiagrégation plaquettaire en prévention primaire.

En effet, l'étude ASPREE menée en 2018 a mise en évidence dans une population de 19 000 personnes un risque d'hémorragies cérébrales et digestives supérieur de 38% chez des personnes traitées par Aspirine en prévention primaire par rapport à une population sous placebo (7). La conclusion de cette étude à grande échelle est qu'aucune différence significative n'a été mise en évidence concernant la survenue d'événements cardiovasculaires majeurs et fatals, concernant le taux d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, pour infarctus du myocarde ou pour AVC ischémique.

### **Forces et faiblesses de cette étude :**

Forces :

Il s'agit d'une étude prospective sur une cohorte de patients âgés évalués uniquement en ambulatoire. Cette population gériatrique est relativement hétérogène car les indications d'Hôpital de Jour sont les troubles cognitifs, la fragilité ou les évaluations oncogériatriques : elle représente donc assez largement la population âgée de ville.

Faiblesses :

Concernant le calcul du risque hémorragique, nous avons utilisé le score HEMORR2HAGES qui est un score validé pour le calcul du risque hémorragique en cas de prescription d'anticoagulant et non pas d'antiagrégant plaquettaire. Ainsi, même si ce score est bien représentatif du risque hémorragique du patient, son utilisation représente également une faiblesse de cette étude.

Toujours en ce qui concerne les scores, il aurait été intéressant pour notre étude de calculer le SCORE 2 - OP de chaque patient pour une évaluation correcte du risque cardiovasculaire mais pour cela il aurait fallu obtenir un bilan lipidique ainsi qu'une mesure moyenne de la tension artérielle des patients, or nous ne disposions pas de ces données.

Un biais de mémoire est également présent dans notre étude, notamment chez les patients avec des troubles cognitifs.

Pour finir le nombre de patients inclus dans cette étude n'était pas assez important pour obtenir une puissance statistique significative pour comparer la population avec et sans antiagrégant plaquettaire sur les critères gériatriques.

## 6 Conclusion

Cette étude a mis en évidence que 29% des patients âgés évalués pendant cette période en ambulatoire sur l'Hôpital de Jour gériatrique de l'AP-HM présentaient un mésusage dans l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire et/ou secondaire d'évènements cardiovasculaires. Une majorité de ces patients (17%) se trouvait en situation d'*overuse* donc avec un risque de survenue d'évènement hémorragique important. Cependant, 10% étaient en situation d'*underuse* c'est-à-dire avec une prise en charge non optimale du risque de survenue d'évènements cardiovasculaires. Un très faible pourcentage de patients se trouvait en situation de *misuse* (2,4%).

L'objectif secondaire de cette étude était d'étudier des recommandations faites aux patients concernant les antiagrégants plaquettaires lors de leur passage en Hôpital de Jour et seulement 17% des patients en situation *d'overuse, d'underuse ou de misuse* ont bénéficié de recommandations de notre part, ce qui est trop peu compte tenu de l'impact iatrogénique que peut avoir ce type de traitement.

Probablement en lien avec une population étudiée trop faible, aucune différence significative n'a été observée entre la population avec et sans antiagrégation plaquettaire concernant les paramètres gériatriques et les comorbidités telles que le risque hémorragique, le risque de chute, le niveau d'autonomie, l'état de nutrition et la présence de troubles cognitifs chez les patients.

La liste de patients présentant une mauvaise utilisation des antiagrégants plaquettaires a été établie en fonction de la lecture des recommandations actuelles. Ces recommandations ne sont pas uniformisées entre les différentes sociétés savantes concernant les patients de plus de 70 ans mais les résultats d'études récentes à grande échelle ont montré que la balance bénéfice-risque était négative en ce qui concerne l'utilisation d'antiagrégant plaquettaire en prévention primaire d'évènements cardiovasculaires dans la population âgée. Les recommandations en matière de prescription d'antiagrégation plaquettaire au sein de la population âgée, qu'il s'agisse d'une initiation ou d'une adaptation thérapeutique, sont donc très certainement amenées à évoluer dans les années à venir afin de mieux tenir compte des paramètres gériatriques des patients.

## Bibliographie.

1. Sandron, Frédéric. Vieillesse de la population mondiale et développement. 10 août 2020 [cité 17 mai 2021]; Disponible sur: <https://zenodo.org/record/3978082>
2. Papon S, Beaumel C. Bilan démographique 2020 - Insee Première [Internet]. [cité 17 mai 2021]. Report No.: 1834. Disponible sur: <https://www.insee.fr/fr/statistiques/5012724#titre-bloc-28>
3. Le Cossec C. La polymédication au regard de différents indicateurs de sa mesure: impact sur la prévalence, les classes thérapeutiques concernées et les facteurs associés. Paris: IRDES; 2015.
4. Legrain PS. Consommation Médicamenteuse chez le Sujet Agé. 2005;16.
5. HAS. Prescrire chez le sujet âgé (plus de 75 ans ou plus de 65 ans et polyathologique). 2006.
6. AFSSAPS. Analyse des ventes de médicaments aux officines et aux hôpitaux de France - 1999 - 2009. 2011 juill.
7. McNeil JJ, Wolfe R, Woods RL, Tonkin AM, Donnan GA, Nelson MR, et al. Effect of Aspirin on Cardiovascular Events and Bleeding in the Healthy Elderly. *N Engl J Med*. 18 oct 2018;379(16):1509-18.
8. Li L, Geraghty OC, Mehta Z, Rothwell PM. Age-specific risks, severity, time course, and outcome of bleeding on long-term antiplatelet treatment after vascular events: a population-based cohort study. *The Lancet*. juill 2017;390(10093):490-9.
9. ANSM. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013. 2014;36.
10. Beers MH, Ouslander JG, Rollinger I, Reuben DB, Brooks J, Beck JC. Explicit Criteria for Determining Inappropriate Medication Use in Nursing Home Residents. *Arch Intern Med*. 1 sept 1991;151(9):1825-32.
11. Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Kennedy J, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Person's Prescriptions) and START (Screening Tool to Alert doctors to Right Treatment). Consensus validation. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2008;46(2):72-83.
12. Santé Publique. Maladies cardiovasculaires et accident vasculaire cérébral [Internet]. 2020 [cité 17 déc 2020]. Disponible sur: </maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral>
13. INSERM. Résultats de la requête : Effectifs de décès [Internet]. 2020 [cité 18 déc 2020]. Disponible sur: <http://cepidc-data.inserm.fr/cgi-bin/broker.exe>
14. Mozaffarian D, Benjamin E, Go A, Arnett D, Blaha M. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update [Internet]. American Heart Association; 2021 janv [cité 3 janv 2021]. Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/epub/10.1161/CIR.00000000000000350>
15. Bonnet J. Athérosclérose. *EMC - Cardiol-Angéiologie*. nov 2005;2(4):436-58.
16. Vergallo R, Crea F. Atherosclerotic Plaque Healing. *N Engl J Med*. 2020;383(9):846-57.
17. Cadiou G. Anti-agrégants plaquettaires et personne âgée. Evaluation des pratiques de prescription, de la tolérance et des interactions médicamenteuses à risque. [Rouen]: Faculté mixte de médecine et de pharmacie de Rouen; 2008.
18. Quinones A, Saric M. The Cholesterol Emboli Syndrome in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep*. avr 2013;15(4):315.



19. Jackson SP. The growing complexity of platelet aggregation. *Blood*. 15 juin 2007;109(12): 5087-95.
20. De Revel T, Doghmi K. Physiologie de l'hémostase. *EMC - Dent*. 1 févr 2004;1(1):71-81.
21. Akoudad H, Benamer H. Physiopathologie et étiopathogénie de l'infarctus du myocarde  
Physiopathology of myocardial infarction. *EMC-Cardiol Angéiologie*. 2004;1:49-67.
22. HAS. Guide du parcours de soins - Maladie coronarienne stable. 2016.
23. Collège National des Enseignants de Cardiologie (CNEC). Syndromes coronariens aigus.  
In: *Cardiologie*. Elsevier Masson; 2015.
24. Skyschally A, Schulz R, Heusch G. Pathophysiology of Myocardial Infarction. 2008;13.
25. Santé Publique. Accident vasculaire cérébral [Internet]. [cité 4 mars 2021]. Disponible sur:  
/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-  
cerebral/accident-vasculaire-cerebral
26. Moulin T. Épidémiologie, physiopathologie des accidents vasculaires cérébraux  
ischémiques. *J Mal Vasc*. 2005;30:5-6.
27. HAS. Accident vasculaire cérébral : prise en charge précoce (alerte, phase préhospitalière,  
phase hospitalière initiale, indications de la thrombolyse). 2009.
28. Fowkes FGR, Rudan D, Rudan I, Aboyans V, Denenberg JO, McDermott MM, et al.  
Comparison of global estimates of prevalence and risk factors for peripheral artery disease  
in 2000 and 2010: a systematic review and analysis. *The Lancet*. oct 2013;382  
(9901):1329-40.
29. Société Française de Pharmacologie et Thérapeutique. Inhibiteurs de l'agrégation  
plaquettaire [Internet]. [cité 12 mars 2021]. Disponible sur: [https://pharmacomedicale.org/  
medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agrégation-plaquettaire](https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/inhibiteurs-de-l-agrégation-plaquettaire)
30. Drouet L. Voies d'activation de l'agrégation plaquettaire et mode d'action des antiagrégants  
anti-IIb/IIIa ( $\alpha$ IIb/ $\beta$ 3). 1998;12:7.
31. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019  
ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of  
the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical  
Practice Guidelines. *Circulation* [Internet]. 10 sept 2019 [cité 6 nov 2020];140(11).  
Disponible sur: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIR.0000000000000678>
32. Visseren FLJ, Mach F, Smulders YM, Carballo D, Koskinas KC, Bäck M, et al. 2021 ESC  
Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Eur Heart J*. 7 sept  
2021;42(34):3227-337.
33. HAS, ANSM. Bon usage des agents antiplaquettaires. 2012.
34. Gussak IB, Kostis JB, Akin I, Borggrefe M, Campanile G, Jahangir A, et al. Iatrogenicity:  
Causes and Consequences of Iatrogenesis in Cardiovascular Medicine. Rutgers University  
Press; 2018. 449 p.
35. Devouassoux G. Intolérance à l'aspirine et mécanismes de l'hypersensibilité. *Rev Fr  
Allergol*. avr 2011;51(3):220-3.
36. HAS. Comité de la transparence Kardegic. 2017.
37. Creager MA. Results of the CAPRIE trial: efficacy and safety of clopidogrel. *Vasc Med*. 1  
août 1998;3(3):257-60.
38. VIDAL. Plavix 75 mg [Internet]. VIDAL. [cité 17 mars 2021]. Disponible sur:  
<https://www.vidal.fr/>

39. Conroy R. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. *Eur Heart J.* juin 2003;24(11):987-1003.
40. De Berardis G, Lucisano G, D'Ettoire A, Pellegrini F, Lepore V, Tognoni G, et al. Association of Aspirin Use With Major Bleeding in Patients With and Without Diabetes. *JAMA* [Internet]. 6 juin 2012 [cité 6 nov 2020];307(21). Disponible sur: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jama.2012.5034>
41. HAS. Comité de la transparence Plavix. 2008.
42. Romon I, Rey G, Jouglu E, Eschwege E, Weill A, Fagot-Campagna A. Surmortalité entre 2001 et 2006 dans la cohorte diabétique ENTRED. *Diabetes Metab.* 1 mars 2010;36:A19.
43. Cosentino F, Grant P, Aboyans V, Bailey C, Ceriello A, Delgado V, et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD: The Task Force for diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J.* mai 2020;41(5):255-323.
44. Bowman L, Mafham M, Wallendszus K, Stevens W, Buck G, Barton J, et al. Effects of Aspirin for Primary Prevention in Persons with Diabetes Mellitus. *N Engl J Med.* 2018;11.
45. Marquardt Lars, Geraghty Olivia C., Mehta Ziyah, Rothwell Peter M. Low Risk of Ipsilateral Stroke in Patients With Asymptomatic Carotid Stenosis on Best Medical Treatment. *Stroke.* 1 janv 2010;41(1):e11-7.
46. Fowkes FGR, Murray G, Butcher I, Heald C, Lee R. Ankle Brachial Index Combined with Framingham Risk Score to Predict Cardiovascular Events and Mortality: A Meta-analysis. *JAMA J Am Med Assoc.* 9 juill 2008;300(2):197-208.
47. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ.* 12 janv 2002;324(7329):71-86.
48. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 7 janv 2019;40(2):87-165.
49. Crijns JGM, Lip GYH, Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CBD. Heart Survey Patients With Atrial Fibrillation: The Euro Assess 1-Year Risk of Major Bleeding in A Novel User-Friendly Score (HAS-BLED) To.
50. Gage BF, Yan Y, Milligan PE, Waterman AD, Culverhouse R, Rich MW, et al. Clinical classification schemes for predicting hemorrhage: Results from the National Registry of Atrial Fibrillation (NRAF). *Am Heart J.* mars 2006;151(3):713-9.
51. Zheng SL, Roddick AJ. Association of Aspirin Use for Primary Prevention With Cardiovascular Events and Bleeding Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA.* 22 janv 2019;321(3):277.
52. Lei H, Gao Q, Liu S-R, Xu J. The Benefit and Safety of Aspirin for Primary Prevention of Ischemic Stroke: A Meta-Analysis of Randomized Trials. *Front Pharmacol* [Internet]. 18 nov 2016 [cité 6 nov 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2016.00440/full>
53. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R. Study design of ASPirin in Reducing Events in the Elderly (ASPREE): A randomized, controlled trial. *Contemp Clin Trials.* nov 2013;36(2):555-64.

54. McNeil JJ, Nelson MR, Woods RL, Lockery JE, Wolfe R, Reid CM, et al. Effect of Aspirin on All-Cause Mortality in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 18 oct 2018;379(16):1519-28.
55. McNeil JJ, Woods RL, Nelson MR, Reid CM, Kirpach B, Wolfe R, et al. Effect of Aspirin on Disability-free Survival in the Healthy Elderly. *N Engl J Med.* 18 oct 2018;379(16):1499-508.
56. Seshasai SRK. Effect of Aspirin on Vascular and Nonvascular Outcomes: Meta-analysis of Randomized Controlled Trials. *Arch Intern Med.* 13 févr 2012;172(3):209.
57. Ankri J. Le risque iatrogène médicamenteux chez le sujet âgé. *Gerontol Soc.* 2002;25 / n° 103(4):93-106.
58. Fialová D. Potentially Inappropriate Medication Use Among Elderly Home Care Patients in Europe. *JAMA.* 16 mars 2005;293(11):1348.
59. Caulin C, Vittecoq D, Auriche P, Bourrier Ph, Camus Ph, Castaigne A, et al. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé. *AFSSAPS; 2005 p. 12.*
60. Campese C. Surveillance de la grippe en France, saison 2018-2019. *Bull Épidémiologique Hebdomadaire.* 2019;28:552-63.
61. HAS. Le service médical rendu (SMR) et l'amélioration du service médical rendu (ASMR) [Internet]. Haute Autorité de Santé. 2020 [cité 23 nov 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/r\\_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr](https://www.has-sante.fr/jcms/r_1506267/fr/le-service-medical-rendu-smr-et-l-amelioration-du-service-medical-rendu-asmr)
62. Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, Bollen EL, Buckley BM, Cobbe SM, et al. Pravastatin in elderly individuals at risk of vascular disease (PROSPER): a randomised controlled trial. *The Lancet.* nov 2002;360(9346):1623-30.
63. Hart RG, Lesly M, Pearce A, Aguilar MI. Antithrombotic therapy to prevent stroke in patients with atrial fibrillation: A meta-analysis. *Ann Intern Med.* Ann Intern Med. 2007;146:857-67.
64. Dona M, Todd P, Steinman M, Beizer J, Brandt N, Dombrowski R, et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc.* 2019;67(4):674-94.
65. Gallagher P, O'Mahony D. STOPP (Screening Tool of Older Persons' potentially inappropriate Prescriptions): application to acutely ill elderly patients and comparison with Beers' criteria. *Age Ageing.* 1 oct 2008;37(6):673-9.
66. O'Mahony D, Gallagher P, Ryan C, Byrne S, Hamilton H, Barry P, et al. STOPP & START criteria: A new approach to detecting potentially inappropriate prescribing in old age. *Eur Geriatr Med.* 2010;1:45-51.
67. Lang PO, Dramé M, Guignard B, Mahmoudi R, Payot I, Latour J, et al. Les critères STOPP/START.v2 : adaptation en langue française. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie.* 2015;15:323-36.
68. Lara ERA, Coca MDV, Banqueri MG, Gil RM, Martín MDN, Guerrero CP, et al. Selection of tools for reconciliation, compliance and appropriateness of treatment in patients with multiple chronic conditions. *Eur J Intern Med.* 2012;7.
69. Levy HB, Marcus E-L, Christen C. Adverse Reactions/Medication Safety: Beyond the Beers Criteria: A Comparative Overview of Explicit Criteria. *Ann Pharmacother.* 1 déc 2010;44(12):1968-75.

70. Argouillon L, Manciaux M-A, Valance A, Bonneville A. Potentially inappropriate prescribing in elderly patient: analyze before/after hospitalization. *Gériatrie Psychol Neuropsychiatr Viellissement*. juin 2018;16(2):155-63.
71. Brehon E. Médicaments potentiellement inappropriés chez la personne âgée : étude portant sur 244 patients hospitalisés en gériatrie aigue. 2016.
72. Buxeraud J, Laroche M-L. Spécificités du sujet vieillissant. *Actual Pharm*. janv 2018;57(572):20-2.
73. Raphael D, Cava M, Brown I, Renwick R, Heathcote K, Weir N, et al. Frailty: a public health perspective. *Can J Public Health Rev Can Sante Publique*. 1 juill 1995;86(4):224-7.
74. CSA Research. Solitude et isolement des personnes âgées en France. 2019.
75. Pire V, Fournier A, Schoevarerdt D, Swine C. Polymédication chez le sujet âgé. *Louvain Méd*. 2009;
76. Bjerrum L, Søgaard J, Hallas J, Kragstrup J. Polypharmacy: Correlations with sex, age and drug regimen. *Eur J Clin Pharmacol*. 1 juin 1998;54:197-202.
77. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". *J Psychiatr Res*. nov 1975;12(3):189-98.
78. Borson S, Cashman J, Maria MMS, Barnhart R, Rogues J. The Clock Drawing Test: Utility for Dementia Detection in Multiethnic Elders. :7.
79. Katz S, Ford AB, Moskowitz RW, Jackson BA, Jaffe MW. Studies of illness in the aged, the index of ADL : a standardized measure of biological and psychosocial function. *JAMA*. 21 sept 1963;185:914-9.
80. Lawton MP, Brody EM. Assessment of Older People: Self-Maintaining and Instrumental Activities of Daily Living. :8.
81. Guigoz Y, Vellas B, Garry PJ. Mini Nutritional Assessment: a practical assessment tool for grading the nutritional state of elderly patients. *Mini Nutr Assess MNA Nutr Elder*. 1997;15-60.
82. Fmhjmaw PJ, Hoapkal NS. Rehabilitation in the elderly Summary.
83. Podsiadlo D, Richardson S. The Timed "Up & Go": A Test of Basic Functional Mobility for Frail Elderly Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(2):142-8.
84. Vellas BJ, Wayne SJ, Romero L, Baumgartner RN, Rubenstein LZ, Garry PJ. One-Leg Balance Is an Important Predictor of Injurious Falls in Older Persons. *J Am Geriatr Soc*. 1997;45(6):735-8.
85. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing*. 1 janv 2019;48(1):16-31.
86. Jörgensen T, Johansson S, Kennerfalk A, Wallander M, Svärdsudd K. Prescription Drug Use, Diagnoses, and Healthcare Utilization Among the Elderly. *Ann Pharmacother*. 1 sept 2001;35:1004-9.
87. Charlson M, Pompei P, Ales K, MacKenzie R. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373-83.
88. Cockcroft D W & Gault M H. Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 16:31-41, 1976. :1.
89. Lönnbro J, Wallerstedt SM. Clinical relevance of the STOPP/START criteria in hip fracture patients. *Eur J Clin Pharmacol*. avr 2017;73(4):499-505.

## 7 Annexes

### 7.1 Annexe 1 : Critères STOPP/START v2 française (67)

Screening Tool of Older Person's Prescriptions, version 2 (STOPP.v2)

*Chez une personne âgée de 65 ans ou plus, la prise de ces médicaments est potentiellement inappropriée dans les circonstances décrites ci-dessous.*

#### **Section A : Indication de prescription**

**A1.** Tout médicament prescrit sans indication clinique (aspirine et statine en prévention cardiovasculaire primaire ; inhibiteur de la pompe à protons sans atteinte œsogastrique récente...) – [sur-prescription]

**A2.** Tout médicament prescrit au-delà de la durée recommandée, si elle est définie – [sur-prescription]

**A3.** Toute duplication de prescription d'une classe médicamenteuse (deux benzodiazépines, anti-inflammatoires non stéroïdiens, inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine, diurétiques de l'anse, inhibiteurs de l'enzyme de conversion,  $\beta$ -bloquants, anticoagulants, ...) – [monothérapie à optimiser avant de considérer la duplication]

#### **Section B : Système cardiovasculaire**

**B1.** La digoxine pour une décompensation d'insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) conservée – [pas de preuve de bénéfice]

**B2.** Le vérapamil ou le diltiazem en présence d'une décompensation cardiaque de classe III ou IV – [risque d'aggravation de l'insuffisance cardiaque]

**B3.** Un  $\beta$ -bloquant en combinaison avec le vérapamil ou le diltiazem – [risque de bloc de conduction cardiaque]

**B4.** Un  $\beta$ -bloquant en présence d'une bradycardie (< 50 bpm), d'un bloc atrio-ventriculaire du second degré ou troisième degré – [risque de bloc complet ou d'asystolie]

**B5.** L'amiodarone en première intention pour une tachycardie supra-ventriculaire – [risque d'effets secondaires plus important que celui par  $\beta$ -bloquant, digoxine, vérapamil ou diltiazem]

**B6.** Un diurétique de l'anse en première intention pour une hypertension artérielle – [des alternatives plus sûres et plus efficaces sont disponibles]

**B7.** Un diurétique de l'anse pour œdèmes des membres inférieurs d'origine périphérique (c.à.d. en l'absence d'argument pour une insuffisance cardiaque,

insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou syndrome néphrotique) – [la surélévation des jambes et le port de bas de contention sont plus appropriés]

**B8.** Un diurétique thiazidique ou apparenté (indapamide) en présence d'une hypokaliémie ( $K^+ < 3,0$  mmol/L), hyponatrémie ( $Na^+ < 130$  mmol/L), hypercalcémie (calcémie corrigée  $> 2,65$  mmol/L ou  $> 10,6$  mg/dL), ou d'une histoire d'arthrite microcristalline (goutte ou chondrocalcinose) – [risque accru de précipiter ces troubles métaboliques]

**B9.** Un diurétique de l'anse pour hypertension artérielle en présence d'une incontinence urinaire – [exacerbation probable de l'incontinence]

**B10.** Un antihypertenseur à action centrale (méthyl-dopa, clonidine, moxonidine, rilménidine, guanfacine) en l'absence d'une intolérance ou d'une inefficacité des autres classes d'antihypertenseurs – [les antihypertenseurs à action centrale sont moins bien tolérés]

**B11.** Un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARA II) en présence d'un antécédent d'hyperkaliémie – [risque de récurrence]

**B12.** Un antagoniste de l'aldostérone (spironolactone, éplérénone) en l'absence d'une surveillance de la kaliémie (au moins semestrielle), lorsque cet antagoniste est associé à un médicament d'épargne potassique (IEC, ARA II, amiloride, triamtérène) – [risque d'hyperkaliémie sévère ( $> 6,0$  mmol/L)]

**B13.** Un inhibiteur de la 5-phosphodiesterase (sildénafil, tadalafil, vardénafil) en présence d'une décompensation cardiaque sévère avec hypotension (pression systolique  $< 90$  mmHg) ou d'un angor traité par nitrés – [risque de choc cardiovasculaire]

#### **Section C : Antiagrégants et anticoagulants**

**C1.** De l'aspirine au long cours à dose  $> 160$  mg/j – [risque accru de saignement, sans preuve d'efficacité majorée]

**C2.** De l'aspirine en présence d'un antécédent d'ulcère gastroduodéal sans prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) – [risque de récurrence d'ulcère]

**C3.** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) ou un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) en présence d'un risque hémorragique significatif (hypertension artérielle sévère non contrôlée, diathèse hémorragique, ou récent épisode de saignement spontané important) – [risque élevé d'hémorragie]

**C4.** De l'aspirine associée au clopidogrel en prévention secondaire des accidents vasculaires cérébraux (sauf si syndrome coronarien aigu concomitant, stent coronarien depuis moins de 12 mois, ou sténose carotidienne serrée symptomatique) – [pas de preuve de bénéfice, hors de ces trois exceptions, par rapport à une monothérapie par clopidogrel]

**C5.** De l'aspirine associée à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une fibrillation atriale – [pas de bénéfice additionnel de l'aspirine, qui majore le risque de saignement]

**C6.** Un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, dipyridamole) en association à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) pour une artériopathie stable (coronarienne, cérébrovasculaire ou périphérique) – [pas de bénéfice additionnel]



de l'ajout de l'antiagrégant, qui majore le risque de saignement]

**C7.** La ticlopidine dans tous les cas – [le clopidogrel et le prasugrel ont des effets secondaires moindres et une efficacité similaire]

**C8.** Un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de 6 mois pour un premier épisode de thrombose veineuse profonde (TVP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – [pas de bénéfice additionnel après 6 mois]

**C9.** Un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) durant plus de 12 mois pour un premier épisode d'embolie pulmonaire (EP) sans facteur de risque de thrombophilie identifié – [pas de bénéfice additionnel après 12 mois]

**C10.** Un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) associé à un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur direct de la thrombine ou du facteur Xa) – [risque accru d'hémorragie gastro-intestinale]

**C11.** Un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) en présence d'un antiagrégant plaquettaire, sans traitement préventif par un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) – [risque accru d'ulcère gastroduodénal]

Screening Tool to Action the Right Treatment, version 2 (START.v2)

*Les traitements médicamenteux proposés ci-après doivent être envisagés lorsqu'ils sont omis sans justification clinique valide chez une personne âgée de 65 ans et plus, hors situation de fin de vie.*

*Le prescripteur aura vérifié toutes les contre-indications spécifiques de ces traitements médicamenteux avant de les recommander aux patients âgés.*

#### **Section A : Système cardiovasculaire**

**A1.** En présence d'une fibrillation atriale (paroxysmique, persistante ou permanente), un anticoagulant oral (anti-vitamine K, inhibiteur de la thrombine ou inhibiteur du facteur Xa). En cas de fibrillation atriale induite par une cardiopathie valvulaire mitrale ou par un syndrome coronarien aigu ou récent, seul l'anti-vitamine K est recommandé – [risque cardio-embolique élevé]

**A2.** En présence d'une fibrillation atriale et d'une contre-indication majeure à l'anticoagulation, de l'aspirine (75 mg à 160 mg/jour) – [risque cardio-embolique élevé]

**A3.** En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébro-vasculaire ou périphérique, un antiagrégant plaquettaire (aspirine, clopidogrel, prasugrel, ticagrelor) – [réduction des événements ischémiques]

**A4.** En présence d'une hypertension artérielle persistante (systolique > 160 mmHg et/ou diastolique > 90 mmHg), un antihypertenseur. Pour les patients diabétiques, les seuils de 140 mmHg pour la systolique et de 90 mmHg pour la diastolique sont préférés – [réduction de la morbidité cardiovasculaire]

**A5.** En présence d'une athérosclérose au niveau coronarien, cérébro-vasculaire ou périphérique chez un patient de moins de 85 ans, une statine – [réduction des événements ischémiques]

**A6.** En présence d'une insuffisance cardiaque systolique ou/et d'une maladie coronarienne, un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) – [réduction de la morbidité cardiaque]

**A7.** En présence d'une cardiopathie ischémique, un  $\beta$ -bloquant – [réduction de la morbidité cardiaque]

**A8.** En présence d'une insuffisance cardiaque systolique stable, un traitement  $\beta$ -bloquant validé (bisoprolol, nébivolol, métoprolol, carvedilol) – [réduction de la morbidité cardiaque]

## 7.2 Annexe 2 : Critères Beers 2019 (64)

Table 2. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults.<sup>a</sup>

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
<b>Anticholinergics<sup>b</sup></b>				
First-generation antihistamines	Highly anticholinergic; clearance reduced with advanced age, and tolerance develops when used as hypnotic; risk of confusion, dry mouth, constipation, and other anticholinergic effects or toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Brompheniramine				
Carbinoxamine				
Chlorpheniramine				
Clemastine	Use of diphenhydramine in situations such as acute treatment of severe allergic reaction may be appropriate.			
Cyproheptadine				
Dexbrompheniramine				
Dexchlorpheniramine				
Dimenhydrinate				
Diphenhydramine (oral)				
Doxylamine				
Hydroxyzine				
Mecizine				
Promethazine				
Pyrilamine				
Tripolidine				
<b>Antiparkinsonian agents</b>				
Benzotropine (oral)	Not recommended for prevention or treatment of extrapyramidal symptoms with antipsychotics; more effective agents available for treatment of Parkinson disease	Avoid	Moderate	Strong
Trihexyphenidyl				
<b>Antispasmodics</b>				
Atropine (excludes ophthalmic)	Highly anticholinergic, uncertain effectiveness	Avoid	Moderate	Strong
Belladonna alkaloids				
Cildinium-chloridazepoxide				
Dicyclomine Homatropine (excludes ophthalmic)				
Hyoscyamine				
Methscopolamine				
Propantheline				
Scopolamine				
<b>Antithrombotics</b>				
Dipyridamole, oral short acting (does not apply to the extended-release combination with aspirin)	May cause orthostatic hypotension; more effective alternatives available; IV form acceptable for use in cardiac stress testing	Avoid	Moderate	Strong
<b>Anti-infective</b>				
Nitrofurantoin	Potential for pulmonary toxicity, hepatotoxicity, and peripheral neuropathy, especially with long-term use; safer alternatives available	Avoid in individuals with creatinine clearance <30 mL/min or for long-term suppression	Low	Strong
<b>Cardiovascular</b>				
Peripheral alpha-1 blockers for treatment of hypertension	High risk of orthostatic hypotension and associated harms, especially in older adults; not recommended as routine treatment for hypertension; alternative agents have superior risk/benefit profile	Avoid use as an antihypertensive	Moderate	Strong
Doxazosin				
Prazosin				
Terazosin				
Central alpha-agonists	Avoid as first-line antihypertensive		Low	Strong

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible and the older adult is threatening substantial harm to self or others High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital		Avoid	High	Strong
Benzodiazepines <i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Eszolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam <i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and preprocedural anesthesia	Avoid	Moderate	Strong



Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Clonidine for first-line treatment of hypertension Other CNS alpha-agonists Guanabenz Guanfacine Methyldopa Reserpine (>0.1 mg/day) Disopyramide	High risk of adverse CNS effects; may cause bradycardia and orthostatic hypotension; not recommended as routine treatment for hypertension	Avoid other CNS alpha-agonists as listed	Low	Strong
Dronedarone	May induce heart failure in older adults because of potent negative inotropic action; strongly anticholinergic; other antiarrhythmic drugs preferred Worse outcomes have been reported in patients taking dronedarone who have permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure.	Avoid in individuals with permanent atrial fibrillation or severe or recently decompensated heart failure	High	Strong
Digoxin for first-line treatment of atrial fibrillation or of heart failure	Use in atrial fibrillation: should not be used as a first-line agent in atrial fibrillation, because there are safer and more effective alternatives for rate control supported by high-quality evidence. Use in heart failure: evidence for benefits and harms of digoxin is conflicting and of lower quality; most but not all of the evidence concerns use in HFrEF. There is strong evidence for other agents as first-line therapy to reduce hospitalizations and mortality in adults with HFrEF. In heart failure, higher dosages are not associated with additional benefit and may increase risk of toxicity. Decreased renal clearance of digoxin may lead to increased risk of toxic effects; further dose reduction may be necessary in those with stage 4 or 5 chronic kidney disease.	Avoid this rate control agent as first-line therapy for atrial fibrillation Avoid as first-line therapy for heart failure If used for atrial fibrillation or heart failure, avoid dosages >0.125 mg/day	Atrial fibrillation: low Heart failure: low	Atrial fibrillation: strong Heart failure: strong Dosage >0.125 mg/day: moderate strong
Nifedipine, immediate release	Potential for hypotension; risk of precipitating myocardial ischemia	Avoid	High	Strong
Amiodarone	Effective for maintaining sinus rhythm but has greater toxicities than other antiarrhythmics used in atrial fibrillation; may be reasonable first-line therapy in patients with concomitant heart failure or substantial left ventricular hypertrophy if rhythm control is preferred over rate control	Avoid as first-line therapy for atrial fibrillation unless patient has heart failure or substantial left ventricular hypertrophy	High	Strong
Central nervous system Antidepressants, alone or in combination Amitriptyline Amoxapine Clomipramine Desipramine Doxepin >6 mg/day Imipramine	Highly anticholinergic, sedating, and cause orthostatic hypotension; safety profile of low-dose doxepin (<6 mg/day) comparable to that of placebo	Avoid	High	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Nortriptyline Paroxetine Protriptyline Trimipramine				
Antipsychotics, first (conventional) and second (atypical) generation	Increased risk of cerebrovascular accident (stroke) and greater rate of cognitive decline and mortality in persons with dementia Avoid antipsychotics for behavioral problems of dementia or delirium unless nonpharmacological options (eg, behavioral interventions) have failed or are not possible <i>and</i> the older adult is threatening substantial harm to self or others High rate of physical dependence, tolerance to sleep benefits, greater risk of overdose at low dosages	Avoid, except in schizophrenia or bipolar disorder, or for short-term use as antiemetic during chemotherapy	Moderate	Strong
Barbiturates		Avoid	High	Strong
Amobarbital Butabarbital Butalbital Mephobarbital Pentobarbital Phenobarbital Secobarbital				
Benzodiazepines		Avoid	Moderate	Strong
<i>Short and intermediate acting:</i> Alprazolam Eszazolam Lorazepam Oxazepam Temazepam Triazolam	Older adults have increased sensitivity to benzodiazepines and decreased metabolism of long-acting agents; in general, all benzodiazepines increase risk of cognitive impairment, delirium, falls, fractures, and motor vehicle crashes in older adults May be appropriate for seizure disorders, rapid eye movement sleep behavior disorder, benzodiazepine withdrawal, ethanol withdrawal, severe generalized anxiety disorder, and perioperative anesthesia			
<i>Long acting:</i> Chlordiazepoxide (alone or in combination with amitriptyline or clidinium) Clonazepam Clorazepate Diazepam Flurazepam Quazepam				
Meprobamate	High rate of physical dependence; sedating	Avoid	Moderate	Strong
Nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs") Eszopiclone Zaleplon Zolpidem	Nonbenzodiazepine benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, Z drugs) have adverse events similar to those of benzodiazepines in older adults (eg, delirium, falls, fractures); increased emergency room visits/hospitalizations; motor vehicle crashes; minimal improvement in sleep latency and duration Lack of efficacy	Avoid	Moderate	Strong
Ergoloid mesylates (dehydrogenated ergot alkaloids) Isoxsuprine		Avoid	High	Strong
Endocrine				



Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Androgens Methyltestosterone Testosterone	Potential for cardiac problems; contraindicated in men with prostate cancer	Avoid unless indicated for confirmed hypogonadism with clinical symptoms	Moderate	Weak
Desiccated thyroid	Concerns about cardiac effects; safer alternatives available	Avoid	Low	Strong
Estrogens with or without progestins	Evidence of carcinogenic potential (breast and endometrium); lack of cardioprotective effect and cognitive protection in older women Evidence indicates that vaginal estrogens for the treatment of vaginal dryness are safe and effective; women with a history of breast cancer who do not respond to nonhormonal therapies are advised to discuss the risks and benefits of low-dose vaginal estrogen (dosages of estradiol <25 µg twice weekly) with their healthcare provider Impact on body composition is small and associated with edema, arthralgia, carpal tunnel syndrome, gynecomastia, impaired fasting glucose	Avoid systemic estrogen (eg, oral and topical patch) Vaginal cream or vaginal tablets: acceptable to use low-dose intravaginal estrogen for management of dyspareunia, recurrent lower urinary tract infections, and other vaginal symptoms Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	Oral and patch: high Vaginal cream or vaginal tablets: moderate	Oral and patch: strong Topical vaginal cream or tablets: weak
Growth hormone		Avoid, except for patients rigorously diagnosed by evidence-based criteria with growth hormone deficiency due to an established etiology	High	Strong
Insulin, sliding scale (insulin regimens containing only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin)	Higher risk of hypoglycemia without improvement in hyperglycemia management regardless of care setting. Avoid insulin regimens that include only short- or rapid-acting insulin dosed according to current blood glucose levels without concurrent use of basal or long-acting insulin. This recommendation does not apply to regimens that contain basal insulin or long-acting insulin.	Avoid	Moderate	Strong
Megestrol	Minimal effect on weight; increases risk of thrombotic events and possibly death in older adults	Avoid	Moderate	Strong
Sulfonyleureas, long acting Chlorpropamide Glimepiride Glyburide (also known as glibenclamide) Gastrointestinal	Chlorpropamide: prolonged half-life in older adults; can cause prolonged hypoglycemia; causes SIADH Glimepiride and glyburide: higher risk of severe prolonged hypoglycemia in older adults	Avoid	High	Strong
Metbcloramide	Can cause extrapyramidal effects, including tardive dyskinesia; risk may be greater in frail older adults and with prolonged exposure	Avoid, unless for gastroparesis with duration of use not to exceed 12 weeks except in rare cases	Moderate	Strong
Mineral oil, given orally	Potential for aspiration and adverse effects; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Proton-pump inhibitors	Risk of <i>Clostridium difficile</i> infection and bone loss and fractures	Avoid scheduled use for >8 weeks unless for high-risk patients (eg, oral corticosteroids or chronic NSAID use), erosive esophagitis, Barrett esophagitis, pathological hypersecretory condition, or demonstrated need for maintenance treatment (eg, because of failure of drug discontinuation trial or H2-receptor antagonists)	High	Strong

(Continued)

Table 2 (Contd.)

Organ System, Therapeutic Category, Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Pain medications Meperidine	Oral analgesic not effective in dosages commonly used; may have higher risk of neurotoxicity, including delirium, than other opioids; safer alternatives available	Avoid	Moderate	Strong
Non-cyclooxygenase-selective NSAIDs, oral: Aspirin >325 mg/day Diclofenac Diflunisal Etodolac Fenoprofen Ibuprofen Ketoprofen Meclofenamate Mefenamic acid Meloxicam Nabumetone Naproxen Oxaprozin Piroxicam Sulindac Tolmetin	Increased risk of gastrointestinal bleeding or peptic ulcer disease in high-risk groups, including those >75 years or taking oral or parenteral corticosteroids, anticoagulants, or antiplatelet agents; use of proton-pump inhibitor or misoprostol reduces but does not eliminate risk. Upper gastrointestinal ulcers, gross bleeding, or perforation caused by NSAIDs occur in ~1% of patients treated for 3-6 months and in ~2%-4% of patients treated for 1 year; these trends continue with longer duration of use. Also can increase blood pressure and induce kidney injury. Risks are dose related.	Avoid chronic use, unless other alternatives are not effective and patient can take gastroprotective agent (proton-pump inhibitor or misoprostol)	Moderate	Strong
Indomethacin Ketorolac, includes parenteral	Increased risk of gastrointestinal bleeding/peptic ulcer disease and acute kidney injury in older adults Indomethacin is more likely than other NSAIDs to have adverse CNS effects. Of all the NSAIDs, indomethacin has the most adverse effects.	Avoid	Moderate	Strong
Skeletal muscle relaxants Carisoprodol Chlorzoxazone Cyclobenzaprine Metaxalone Methocarbamol Orphenadrine	Most muscle relaxants poorly tolerated by older adults because some have anticholinergic adverse effects, sedation, increased risk of fractures; effectiveness at dosages tolerated by older adults questionable	Avoid	Moderate	Strong
Genitourinary Desmopressin	High risk of hyponatremia; safer alternative treatments	Avoid for treatment of nocturia or nocturnal polyuria	Moderate	Strong

Abbreviations: CNS, central nervous system; HFREF, heart failure with reduced ejection fraction; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion.  
<sup>a</sup>The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.  
<sup>b</sup>See also criterion on highly anticholinergic antidepressants.

**Table 4. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria<sup>®</sup> for Potentially Inappropriate Medications: Drugs To Be Used With Caution in Older Adults<sup>a</sup>**

Drug(s)	Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Aspirin for primary prevention of cardiovascular disease and colorectal cancer	Risk of major bleeding from aspirin increases markedly in older age. Several studies suggest lack of net benefit when used for primary prevention in older adult with cardiovascular risk factors, but evidence is not conclusive. Aspirin is generally indicated for secondary prevention in older adults with established cardiovascular disease.	Use with caution in adults $\geq 70$ years	Moderate	Strong
Dabigatran Rivaroxaban	Increased risk of gastrointestinal bleeding compared with warfarin and reported rates with other direct oral anticoagulants when used for long-term treatment of VTE or atrial fibrillation in adults $\geq 75$ years.	Use with caution for treatment of VTE or atrial fibrillation in adults $\geq 75$ years	Moderate	Strong
Prasugrel	Increased risk of bleeding in older adults; benefit in highest-risk older adults (eg, those with prior myocardial infarction or diabetes mellitus) may offset risk when used for its approved indication of acute coronary syndrome to be managed with percutaneous coronary intervention.	Use with caution in adults $\geq 75$ years	Moderate	Weak
Antipsychotics Carbamazepine Diuretics Mirtazapine Oxcarbazepine SNRIs SSRIs TCAs Tramadol	May exacerbate or cause SIADH or hyponatremia; monitor sodium level closely when starting or changing dosages in older adults	Use with caution	Moderate	Strong
Dextromethorphan/ quinidine	Limited efficacy in patients with behavioral symptoms of dementia (does not apply to treatment of PBA). May increase risk of falls and concerns with clinically significant drug interactions. Does not apply to treatment of pseudobulbar affect.	Use with caution	Moderate	Strong
Trimethoprim- sulfamethoxazole	Increased risk of hyperkalemia when used concurrently with an ACEI or ARB in presence of decreased creatinine clearance	Use with caution in patients on ACEI or ARB and decreased creatinine clearance	Low	Strong

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; PBA, pseudobulbar affect; SIADH, syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant; VTE, venous thromboembolism.

<sup>a</sup>The primary target audience is the practicing clinician. The intentions of the criteria include (1) improving the selection of prescription drugs by clinicians and patients; (2) evaluating patterns of drug use within populations; (3) educating clinicians and patients on proper drug usage; and (4) evaluating health-outcome, quality-of-care, cost, and utilization data.



**Table 5. 2019 American Geriatrics Society Beers Criteria® for Potentially Clinically Important Drug-Drug Interactions That Should Be Avoided in Older Adults**

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren) or potassium-sparing diuretics (amilofide, triamterene)	Another RAS inhibitor (ACEIs, ARBs, aliskiren)	Increased risk of hyperkalemia	Avoid routine use in those with chronic kidney disease stage 3a or higher	Moderate	Strong
Opioids	Benzodiazepines	Increased risk of overdose	Avoid	Moderate	Strong
Opioids	Gabapentin, pregabalin	Increased risk of severe sedation-related adverse events, including respiratory depression and death	Avoid; exceptions are when transitioning from opioid therapy to gabapentin or pregabalin, or when using gabapentinoids to reduce opioid dose, although caution should be used in all circumstances.	Moderate	Strong
Anticholinergic	Anticholinergic	Increased risk of cognitive decline	Avoid; minimize number of anticholinergic drugs (Table 7)	Moderate	Strong
Antidepressants (TCAs, SSRIs, and SNRIs)	Any combination of three or more of these CNS-active drugs <sup>a</sup>	Increased risk of falls (all) and of fracture (benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics)	Avoid total of three or more CNS-active drugs number of CNS-active drugs	Combinations including benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics or opioids: high	Strong
Antipsychotics				All other combinations: moderate	
Antiepileptics				Moderate	Strong
Benzodiazepines and nonbenzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics (ie, "Z-drugs")					
Opioids					
Corticosteroids, oral or parenteral	NSAIDs	Increased risk of peptic ulcer disease or gastrointestinal bleeding	Avoid; if not possible, provide gastrointestinal protection	Moderate	Strong
Lithium	ACEIs	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Lithium	Loop diuretics	Increased risk of lithium toxicity	Avoid; monitor lithium concentrations	Moderate	Strong
Peripheral α-1 blockers	Loop diuretics	Increased risk of urinary incontinence in older women	Avoid in older women, unless conditions warrant both drugs	Moderate	Strong
Phenytoin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Increased risk of phenytoin toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Theophylline	Cimetidine	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Theophylline	Ciprofloxacin	Increased risk of theophylline toxicity	Avoid	Moderate	Strong
Warfarin	Amiodarone	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin	Ciprofloxacin	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin		Increased risk of bleeding		Moderate	Strong

(Continued)

Table 5 (Contd.)

Object Drug and Class	Interacting Drug and Class	Risk Rationale	Recommendation	Quality of Evidence	Strength of Recommendation
Warfarin	Macrolides (excluding azithromycin)	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	Moderate	Strong
Warfarin	Trimethoprim-sulfamethoxazole	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor INR closely	High	Strong
Warfarin	NSAIDs	Increased risk of bleeding	Avoid when possible; if used together, monitor closely for bleeding	High	Strong

Abbreviations: ACEI, angiotensin-converting enzyme inhibitor; ARB, angiotensin receptor blocker; CNS, central nervous system; INR, international normalized ratio; NSAID, nonsteroidal anti-inflammatory drug; RAS, renin-angiotensin system; SNRI, serotonin-norepinephrine reuptake inhibitor; SSRI, selective serotonin reuptake inhibitor; TCA, tricyclic antidepressant.

\*CNS-active drugs: antiepileptics; antipsychotics; benzodiazepines; benzodiazepine, benzodiazepine receptor agonist hypnotics; TCAs; SSRIs; SNRIs; and opioids.



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## ÉVALUATION ET AMÉLIORATION DES PRATIQUES

# Prescrire chez le sujet âgé

(plus de 75 ans ou plus de 65 ans et polypathologique)

### CONTEXTE

- Les personnes de plus de 65 ans représentent 16 % de la population française et environ 40 % de la consommation de médicaments en ville
- La polymédication est fréquente et souvent légitime chez la personne âgée polypathologique : le risque iatrogénique est alors majoré
- La iatrogénie serait responsable de plus de 10 % des hospitalisations chez les personnes de plus de 65 ans et de près de 20 % chez les octogénaires

### OBJECTIFS

Aider le médecin traitant, le prescripteur lors d'une hospitalisation ou le prescripteur occasionnel à gérer au mieux le risque iatrogénique chez le sujet âgé, à favoriser l'observance des traitements et à éviter toute prescription inutile.

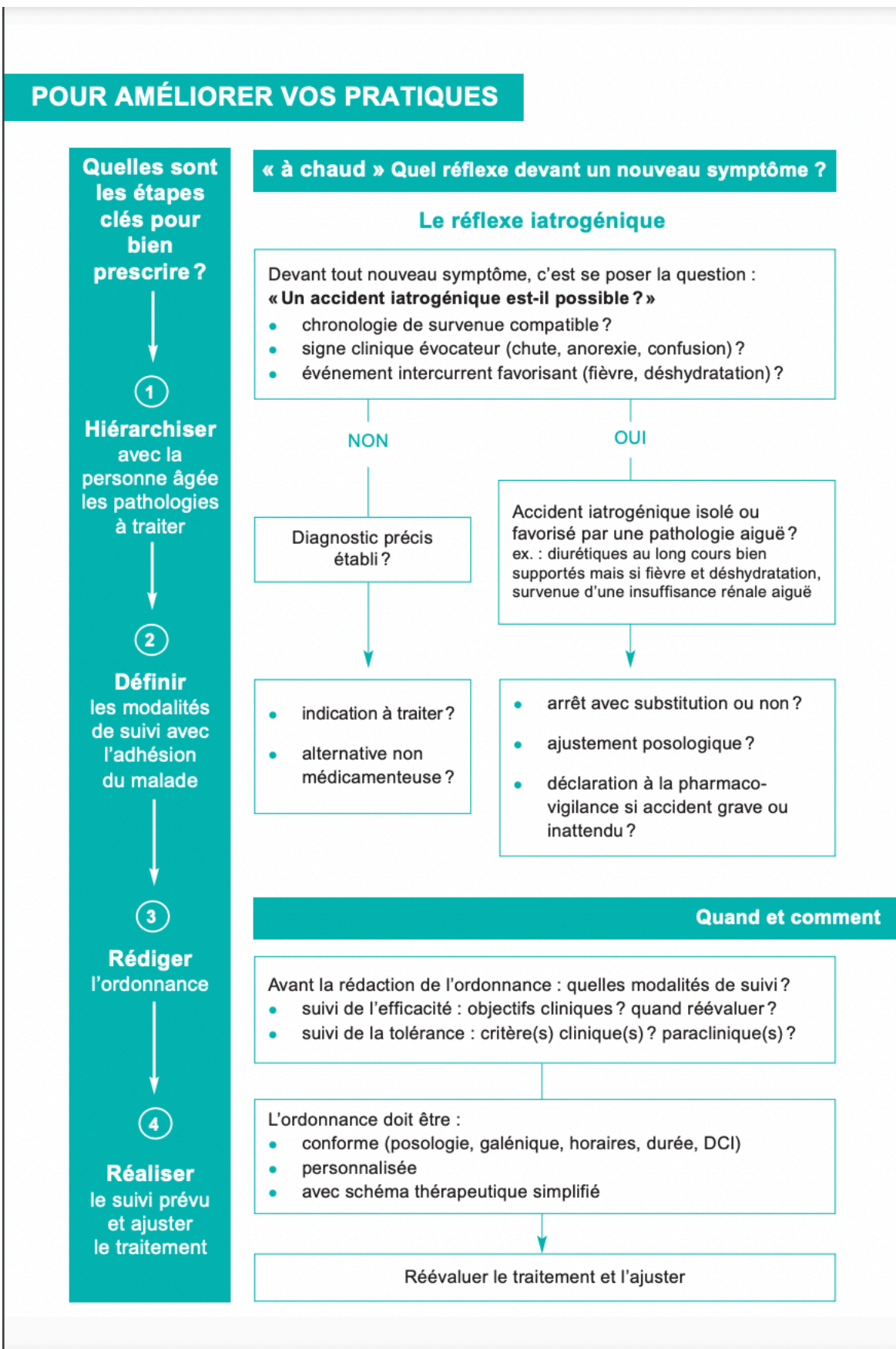
## MIEUX PRESCRIRE, C'EST...

- Moins prescrire les médicaments qui n'ont pas ou plus d'indication, d'où l'importance de réévaluations diagnostiques régulières
- Prescrire plus de médicaments dont l'efficacité est démontrée (ex. : inhibiteurs de l'enzyme de conversion dans l'insuffisance cardiaque)
- Mieux tenir compte du rapport bénéfice/risque, en évitant les médicaments inappropriés chez le sujet âgé (ex. : médicaments à effets anticholinergiques)
- Moins prescrire les médicaments ayant un service médical rendu insuffisant (ex. : vasodilatateurs cérébraux)

**La iatrogénie** est souvent grave chez la personne âgée mais elle peut être évitée. Pour cela, il faut tenir compte, avant de prescrire, de la fonction rénale et des comédications afin d'éviter le surdosage et les interactions médicamenteuses.

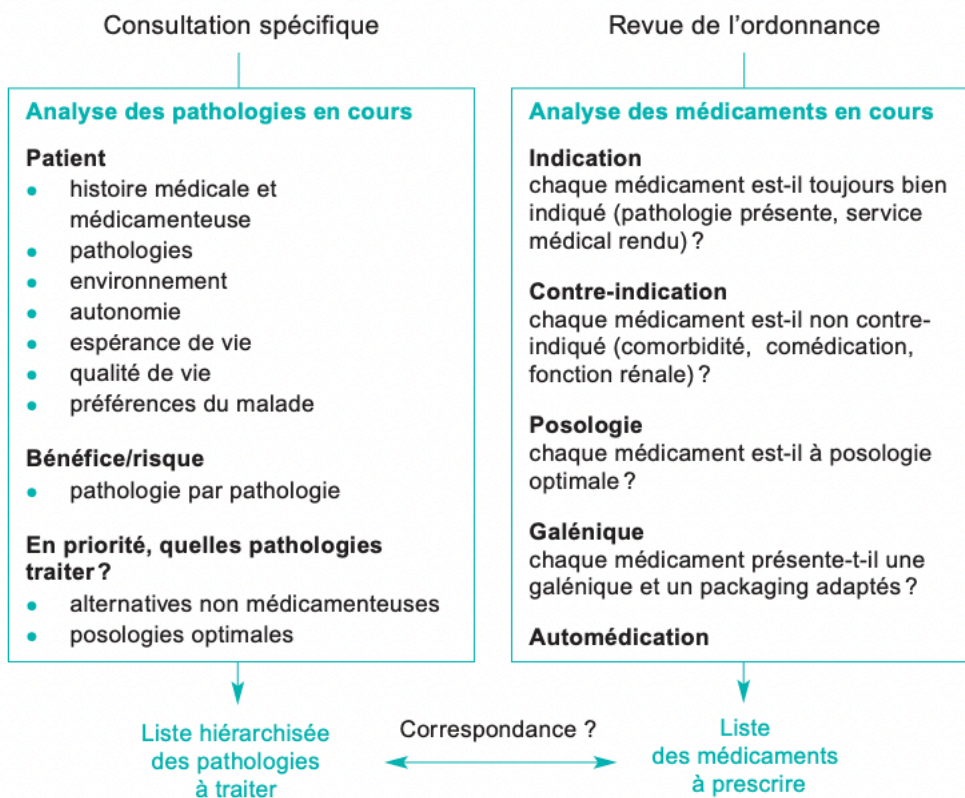
**L'observance** doit être régulièrement évaluée, notamment chez les sujets déments ou dépressifs. Elle peut être améliorée par la simplification des schémas thérapeutiques et par l'éducation des malades et/ou des aidants.





## « à froid » Comment réviser le traitement médicamenteux ?

### Les deux modes de révision du traitement



### programmer le suivi de la prescription ?

#### Quelles informations transmettre ?

- Au patient ou à l'aidant :
  - explications
  - documents personnalisés
- Au médecin traitant :
  - courrier du spécialiste
  - courrier du médecin du service



## POUR ÉVALUER VOS PRATIQUES

### Les 7 questions à vous poser

1. **La liste des pathologies** est-elle établie ?
  - pathologies actuelles
  - pathologies à traiter
  - révision de moins d'un an
2. **La liste des médicaments** est-elle établie ?
  - autres prescripteurs potentiels
  - automédication éventuelle
  - révision de moins d'un an
3. **La personne gérant le traitement** au quotidien est-elle identifiée : le malade ou un aidant ?
4. **La clairance de la créatinine** datant de moins d'un an est-elle disponible ?
5. **L'existence de chutes** a-t-elle été recherchée depuis moins d'un an ?
6. **Les critères d'efficacité** sont-ils suivis pour tout nouveau médicament ?
7. **Les critères de tolérance** sont-ils suivis pour tout nouveau médicament ?

## LES OUTILS A VOTRE DISPOSITION

### Outils de bonnes pratiques

#### Éléments du dossier médical pour la pratique quotidienne :

- tableau des pathologies à traiter
- tableau de révision d'une ordonnance
- tableau de suivi du traitement
- fiche de suivi gériatrique

#### Points à considérer (check-list) pour améliorer sa prescription :

- fiche patient médecin traitant
- fiche patient lors d'une hospitalisation
- fiche patient prescripteur occasionnel

### Mémos sur les bonnes pratiques

- étapes de la prescription
- réflexe iatrogénique
- modes de révision du traitement
- objectifs thérapeutiques
- observation et prescription
- suivi de la prescription

### Référentiels d'évaluation et de suivi annuel

- dossier du médecin traitant
- dossier lors d'une hospitalisation
- dossier du prescripteur occasionnel
- ordonnance (tout prescripteur)
- ordonnance avec dossier (médecin traitant)
- compte rendu de sortie
- courrier au médecin traitant

#### Prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

#### Programmes d'amélioration et d'évaluation des pratiques

- pour le médecin traitant
- lors d'une hospitalisation
- pour le prescripteur occasionnel

## **Mini-Mental State Examination dans sa version consensuelle établie par le groupe de recherche et d'évaluation des outils cognitifs (GRECO)**

### **Orientation**

*Je vais vous poser quelques questions pour apprécier comment fonctionne votre mémoire. Les unes sont très simples, les autres un peu moins. Vous devez répondre du mieux que vous pouvez.*

1. En quelle année sommes-nous ? .....
2. En quelle saison ? .....
3. En quel mois ? .....
4. Quel jour du mois ? .....
5. Quel jour de la semaine ? .....

*Je vais vous poser maintenant quelques questions sur l'endroit où nous nous trouvons :*

6. Quel est le nom de l'hôpital où nous sommes ? .....   
*(si l'examen est réalisé en cabinet, demander le nom du cabinet médical ou de la rue où il se trouve)*
7. Dans quelle ville se trouve-t-il ? .....
8. Quel est le nom du département dans lequel est située cette ville ? .....
9. Dans quelle région est situé ce département ? .....
10. À quel étage sommes-nous ici ? .....

### **Apprentissage**

*Je vais vous dire 3 mots. Je voudrais que vous me les répétiez et que vous essayiez de les retenir car je vous les redemanderai tout à l'heure.*

11. Cigare .....
12. Fleur .....
13. Porte .....

Répétez les 3 mots.

### **Attention et calcul**

*Voulez-vous compter à partir de 100 en retirant 7 à chaque fois ?*

14. 93 .....
15. 86 .....
16. 79 .....
17. 72 .....
18. 65 .....

Pour tous les sujets, même ceux qui ont obtenu le maximum de points, demander : voulez-vous épeler le mot MONDE à l'envers : EDNOM. Le score correspond au nombre de lettres dans la bonne position. (Ce chiffre ne doit pas figurer dans le score global.)

### **Rappel**

*Pouvez-vous me dire quels étaient les 3 mots que je vous ai demandé de répéter et de retenir tout à l'heure ?*

19. Cigare .....
20. Fleur .....
21. Porte .....

### **Langage**

22. Montrer un crayon. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
23. Montrer votre montre. *Quel est le nom de cet objet ?* .....
24. *Écoutez bien et répétez après moi : "Pas de mais, de si, ni de et"* .....
25. Poser une feuille de papier sur le bureau, la montrer au sujet en lui disant : *Écoutez bien et faites ce que je vais vous dire :*  
Prenez cette feuille de papier avec la main droite .....
26. Pliez-la en deux .....
27. Et jetez-la par terre .....
28. Tendre au sujet une feuille de papier sur laquelle est écrit en gros caractères :

- "Fermez les yeux"** et dire au sujet : *Faites ce qui est écrit .....*
29. Tendre au sujet une feuille de papier et un stylo, en disant :  
*Voulez-vous m'écrire une phrase, ce que vous voulez, mais une phrase entière.*  
Cette phrase doit être écrite spontanément. Elle doit contenir un sujet, un verbe, et avoir un sens.

**Praxies constructives**

30. Tendre au sujet une feuille de papier et lui demander :  
*"Voulez-vous recopier ce dessin ?"*

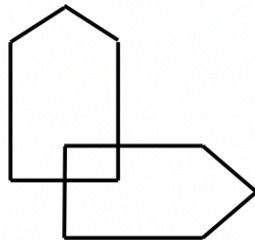
**Compter 1 point pour chaque bonne réponse.**  
**SCORE GLOBAL/30 (les seuils pathologiques dépendent du niveau socioculturel).**

## FERMEZ LES YEUX

**Phrase :**

.....  
.....  
.....

**Recopier le dessin :**





7.5 Annexe 5 : Score ADL (activities of daily living) : Échelle des activités de la vie quotidienne (79)

<b>HYGIENE CORPORELLE</b>	Autonomie	1 <input type="checkbox"/>
	Aide partielle	½ <input type="checkbox"/>
	Dépendant	0 <input type="checkbox"/>
<b>HABILLAGE</b>	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage	1 <input type="checkbox"/>
	Autonomie pour le choix des vêtements et l'habillage, aide pour se chausser	½ <input type="checkbox"/>
	Dépendant	0 <input type="checkbox"/>
<b>ALLER AUX TOILETTES</b>	Autonomie pour aller aux toilettes, se déshabiller et se rhabiller ensuite	1 <input type="checkbox"/>
	Doit être accompagné ou a besoin d'aide pour se déshabiller ou se rhabiller	½ <input type="checkbox"/>
	Ne peut aller seul aux toilettes	0 <input type="checkbox"/>
<b>LOCOMOTION</b>	Autonomie	1 <input type="checkbox"/>
	A besoin d'aide	½ <input type="checkbox"/>
	Grabataire	0 <input type="checkbox"/>
<b>CONTINENCE</b>	Continent	1 <input type="checkbox"/>
	Incontinence occasionnelle	½ <input type="checkbox"/>
	Incontinent	0 <input type="checkbox"/>
<b>REPAS</b>	Mange seul	1 <input type="checkbox"/>
	Aide pour couper la viande, peler les fruits, ouvrir les barquettes	½ <input type="checkbox"/>
	Dépendant	0 <input type="checkbox"/>
<b>SCORE</b>		<input type="text"/> / 6

**INTERPRETATION :**

Un score de 6 indique une autonomie complète.

Un sujet dont le score est <6 est considéré comme dépendant

7.6 Annexe 6 : Score IADL (instrumental activities of daily living) : Échelle des activités instrumentales de la vie quotidienne (80)

<b>CAPACITE A UTILISER LE TELEPHONE</b>	
Utilise le téléphone de sa propre initiative, cherche et compose les numéros...	1 <input type="checkbox"/>
Compose un petit nombre de numéros bien connus.	1 <input type="checkbox"/>
Répond au téléphone mais n'appelle pas.	1 <input type="checkbox"/>
Incapable d'utiliser le téléphone.	0 <input type="checkbox"/>
<b>MOYEN DE TRANSPORT</b>	
Utilise les moyens de transport de manière autonome.	1 <input type="checkbox"/>
Commande et utilise seul(e) un taxi.	1 <input type="checkbox"/>
Utilise les transports publics avec une personne accompagnante.	1 <input type="checkbox"/>
Parcours limités en voiture, en étant accompagné(e).	1 <input type="checkbox"/>
Ne voyage pas.	0 <input type="checkbox"/>
<b>RESPONSABILITE POUR LA PRISE DES MEDICAMENTS</b>	
S'occupe lui (elle)-même de la prise des médicaments (horaire et dosage).	1 <input type="checkbox"/>
Peut les prendre lui (elle)-même, s'ils sont préparés à l'avance.	0 <input type="checkbox"/>
Incapable de les prendre lui (elle)-même.	0 <input type="checkbox"/>
<b>CAPACITE A GERER SON ARGENT</b>	
Totalement autonome (gérer le budget, faire des chèques, payer des factures...).	1 <input type="checkbox"/>
Règle ses dépenses quotidiennes, aide pour les virements et dépôts.	1 <input type="checkbox"/>
Incapable de gérer l'argent nécessaire à payer ses dépenses au jour le jour.	0 <input type="checkbox"/>
<b>SCORE TOTAL</b>	_ , _  / 4

**INTERPRETATION** : Un score maximum de 4 indique un patient indépendant.

## 8 Liste abréviations

AAP : antiagrégant plaquettaire  
ACC : American College of Cardiology  
ADL : Activities of Daily Living  
AHA : American Heart Association  
AIT : Accident Ischémique Transitoire  
AMM : Autorisation de Mise sur le Marché  
AOD : Anticoagulant Oral Direct  
AOMI : Arthériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs  
AVC: Accident Vasculaire Cérébral  
AVK : Anti-vitamine K  
ECG : Électrocardiogramme  
EGS : Examen Gériatrique Standart  
EHPAD : Établissement d’Hébergement pour Personnes Âgées Dépendantes  
ESC : European Society of Cardiology  
HAS : Haute Autorité de Santé  
HTA : Hyper Tension Artérielle  
IADL : Instrumental Activities of Daily Living  
IMC : Indice de Masse Corporelle  
IPP : Inhibiteur de la Pompe à Proton  
INSEE : Institut National de la Statistique et des Études Économiques  
INSERM : Institut National de la Santé Et de la Recherche Médicale  
MNA : Mini Nutritionnal Assessment  
MMSE : Score Mini Mental State Examination  
PMI : Prescription Médicale Inappropriée  
PMSA : Prescription Médicamenteuse chez le Sujet Âgé  
OMS : Organisation Mondiale de la Santé  
SCORE : Systematic Coronary Risk Estimation  
SMR : Service Médical Rendu  
SSR : Soins de Suite et de Réadaptation  
START : Screening Tool to Alert doctors to the Right, i.e. appropriate, indicated Treatment  
STOPP : Screening Tool of Older Person’s potentially inappropriate Prescriptions



## “**Au moment d’être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d’être fidèle aux lois de l’honneur et de la probité.**

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J’interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l’humanité.

J’informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n’exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l’indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l’intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu à l’intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l’indépendance nécessaire à l’accomplissement de ma mission. Je n’entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J’apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu’à leurs familles dans l’adversité.

Que les hommes et mes confrères m’accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses; que je sois déshonoré et méprisé si j’y manque. ”





Résumé :

## **Évaluation des prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez le sujet âgé en ambulatoire : *overuse*, *misuse* et *underuse*.**

### **Introduction**

Le vieillissement de la population a soulevé un problème de santé publique avec l'augmentation de la iatrogénie médicamenteuse. Les antiagrégants plaquettaires représentent la sixième classe médicamenteuse la plus vendue en pharmacie et le nombre de sujets âgés sous antiagrégant plaquettaire ne cesse de croître avec les risques d'effets indésirables.

### **Objectifs**

L'objectif principal de notre travail était d'étudier et d'analyser les prescriptions d'antiagrégants plaquettaires chez des patients de 70 ans et plus afin d'identifier les patients en situation d'*underuse* (patients avec une indication d'antiagrégation plaquettaire mais sans prescription), d'*overuse* (patients sans indication d'antiagrégation plaquettaire ou avec une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires mais pour lesquels de l'Aspirine ou du Clopidogrel sont prescrits) et de *misuse* (patients avec une prescription d'antiagrégants plaquettaires non adaptée en termes de posologie et/ou de molécules utilisées).

L'objectif secondaire était d'observer les propositions de modifications thérapeutiques concernant les antiagrégants plaquettaires qui ont pu être réalisées à l'issue de l'évaluation gériatrique en Hôpital de Jour.

### **Matériels et méthodes**

Il s'agissait d'une étude quantitative, prospective, monocentrique basée sur une cohorte de patients âgés de 70 ans et plus adressés pour une évaluation gériatrique en ambulatoire, à l'Hôpital de Jour Gériatrique et OncoGériatrique de l'Hôpital Sainte-Marguerite à l'Assistance Publique des Hôpitaux de Marseille. Les antécédents médicaux, les critères gériatriques, les données biologiques et les ordonnances de chaque patient ont été étudiés. Le recoupement des données issues des recommandations de la HAS, de l'ESC et de l'ACC avec la présence ou non d'une contre-indication aux antiagrégants plaquettaires et la présence ou non de critères STOPP et START a permis d'établir une liste de patients en *underuse*, *overuse* et *misuse*.

### **Résultats**

121 patients ont été inclus. Trente-neuf patients (32,2%) bénéficiaient d'une antiagrégation plaquettaire, 8 patients (6,5%) sans indication, 6 patients (5%) en prévention primaire et 25 patients (20,7%) en prévention secondaire. Dans la population étudiée, 29% des patients âgés évalués présentaient un mésusage dans l'utilisation des antiagrégants plaquettaires en prévention primaire et/ou secondaire dont une majorité de ces patients en situation d'*overuse* (17%). La polymédication, les antécédents d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs et de coronaropathies sont les seules différences significatives entre la population sans et avec antiagrégation plaquettaire.

### **Conclusion**

Aucun paramètre gériatrique n'a été associé à la prescription ou non prescription des antiagrégants plaquettaires dans cette étude du fait de manque de puissance. Seulement 17% des patients en situation de mésusage des médicaments ont bénéficié de recommandations de la part de l'équipe de Gériatrie, impliquant une amélioration des structures gériatriques ambulatoires dans ce domaine. L'impact de la médecine générale sur le suivi des sujets âgés sous antiagrégant plaquettaire est majeur dans la prévention de la iatrogénie et une clarification des recommandations sur l'utilisation des antiagrégants plaquettaires chez les patients âgés, en tenant compte des spécificités gériatriques, semble nécessaire.

**Mots-clefs : Gériatrie, Médecine Générale, Iatrogénie, Antiagrégant plaquettaire.**