

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2020

N°25

THÈSE D'EXERCICE

Pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

BENAISSA Zakaria

Né le 6 septembre 1995 à Orléans

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 02 JUILLET 2020

Prescription des antiagrégants plaquettaires en post angioplastie : étude observationnelle des prescriptions menée en 2019 au CHU de Tours et recommandations de bon usage

JURY

Président : M. Hassan ALLOUCHI Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté Pharmacie TOURS

Membres :

Directeur : M. Daniel ANTIER Professeur, Praticien Hospitalier, Faculté Pharmacie TOURS

Mme Julie BOURGUEIL, Praticien Hospitalier, CHU Bretonneau TOURS

M. Sebastien KAUFFMANN, Pharmacien d'officine, ORLEANS

ANNEE : 2019 – 2020

Directrice : Pr Véronique MAUPOIL

Directeur Adjoint : M. Hervé MARCHAIS

Assesseurs : Pr Daniel ANTIER, M. Matthieu JUSTE, Pr Karine MAHEO, Mme Audrey OUDIN

ENSEIGNANTS

17 PROFESSEURS

ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	PHARMACOGNOSIE
GIRAUDEAU	Bruno	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE
THIBAUT	Gilles	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

2 PROFESSEURS EMERITES

AGAFONOV	Viatcheslav	CHIMIE PHYSIQUE
GUILLOTEAU	Denis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES

38 MAITRES DE CONFERENCES

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BAKRI	Françoise	HYGIENE SANTE PUBLIQUE & TOXICOLOGIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BONNIER	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE–IMMUNOLOGIE–BIOEPIDEMIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE

DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
JUSTE	Matthieu	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
LAJOIE	Laurie	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MARCHAIS	Hervé	PHARMACIE GALENIQUE
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MUNNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
OMBETTA-GOKA	Jean-Edouard	CHIMIE ORGANIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
RESPAUD	Renaud	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE & HYDROLOGIE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VERCOUILLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

I DIRECTEUR DE RECHERCHE

CHALON	Sylvie	INSERM
--------	--------	--------

2 CHARGES DE RECHERCHE

MEVELEC	Marie-Noëlle	INRA
MOIRE	Nathalie	INRA

I PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

3 AHU

FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE-IMMUNOLOGIE-BIOEPIDEMIOLOGIE

4 ATER

BILLET	Kevin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DRIOUCH	Abderrazzak	BIOPHYSIQUE & MATHEMATIQUES
LAKHRIF	Zineb	FORMATIONS BIO3 INSTITUTE
VERGES	Valentin	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

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

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

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

Date : 02/07/2020

Le doyen de la Faculté de Pharmacie

Mr BENAÏSSA Zakaria

Véronique MAUPOIL

Remerciements

A mon président de thèse, Monsieur Hassan Allouchi, praticien hospitalier au CHU de Tours, professeur au sein de la Faculté de Pharmacie de Tours.

Merci de présider le jury de cette thèse et de me faire l'honneur de juger mon travail. Vous me faites l'honneur de présider ma thèse, recevez ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A mon directeur de thèse, Monsieur Daniel Antier, praticien hospitalier au CHU de Bretonneau de Tours, professeur au sein de la Faculté de Pharmacie de Tours

Veillez trouver ici mes sincères remerciements pour avoir accepté de diriger ce travail et pour m'avoir appris à être rigoureux et plus autonome tout au long de ce travail de recherche. De plus, votre relecture méticuleuse de chacun des chapitres m'a sans aucun doute permis de préciser mon propos. Un grand merci pour votre écoute, vos conseils mais aussi pour toutes les discussions et réflexions pertinentes tout au long de la rédaction de cette thèse.

Aux membres du jury :

Madame Julie Bourgueil, praticien hospitalier au CHU Bretonneau de Tours

Pour l'honneur que vous me faites de siéger parmi les membres de mon jury de thèse, veuillez trouver l'expression de ma sincère reconnaissance.

Monsieur Sébastien Kauffmann, pharmacien d'officine à Orléans

Merci à toi d'accepter de faire partie du jury de thèse. Merci également pour tout ce que tu as pu apporter pendant mon cursus lors de mon passage à la pharmacie du rond-point. Veuillez trouver ici l'expression de ma sincère reconnaissance.

A ma famille,

A mes parents, par vos actions, pensées ou encouragements, vous m'avez soutenu. Vous avez toujours été à mes côtés et cru en moi. Vous avez toujours su me donner les éléments et opportunités qui font aujourd'hui ma réussite. Si ma vie est aujourd'hui ce qu'elle est, c'est grâce à vous et tout particulièrement à votre soutien moral.

A mes frères et ma sœur, merci pour tout ce que vous avez pu faire durant toute ma vie et mon parcours scolaire car sans vous l'aboutissement de ces études n'aurait pas été possible. Il n'y a plus important que les liens du sang car la famille c'est sacré et rien ni personne ne pourra changer cela.

A la femme qui partage ma vie

« On demande la main d'une femme pour 4 raisons : ses biens, sa noblesse, sa beauté et son degré de religion. Choisis celle qui est pieuse, tu seras gagnant ! »

Tu as le don de me rendre heureux, de me soutenir, de m'encourager, de me rendre plus fort et de me pousser à dépasser mes limites. Si j'en suis arrivé là, c'est aussi grâce à toi. Merci d'être à mes côtés, merci d'être ce que tu es ... SZ

A mes amis : Adil, Hamza, Théo, Rémi, Anas, Massin, Charles ...

Merci pour tous ces beaux moments passés pendant mes études, Merci d'avoir cru en moi et de m'avoir conseillé/aidé lorsque l'occasion se présentait. Je vous en serais infiniment reconnaissant. Une très forte amitié s'est construite durant toutes ces années et je l'espère

continuera encore très longtemps. Je vous souhaite d'être heureux et la réussite dans tout ce que vous pourriez entreprendre !

Mes sincères remerciements à tous ceux qui m'ont soutenu, aidé et tant appris durant toutes mes années d'études. Un très grand MERCI à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin à la rédaction de cette thèse, qui représente un réel aboutissement pour moi et une certaine fierté.

Prescription des antiagrégants
plaquettaires en post angioplastie :
*Étude observationnelle des prescriptions,
menée en 2019 au CHU de Tours et
recommandations de bon usage.*

Table des matières

<i>Introduction.....</i>	15
<i>1^{ère} PARTIE : Synthèse des données de la littérature relatives à la prise en charge thérapeutique médicamenteuse des patients ayant bénéficié d'une angioplastie – Le point sur les antiagrégants plaquettaires</i>	18
A. <i>Syndrome coronaire aigu et prise en charge par angioplastie</i>	18
1) Épidémiologie et facteurs de risque cardiovasculaire	18
2) Définitions et physiopathologie du SCA.....	21
3) Stratégie thérapeutique dans la prise en charge du SCA	21
3.1 En pratique l'angioplastie	22
3.2 En pratique la thrombolyse.....	23
3.3 Le traitement médicamenteux en place à J1 post SCA ST+	23
4) Stratégie thérapeutique de la prévention de la récurrence du syndrome coronarien aigu ST+ ...	24
B. <i>Focus sur les antiagrégants plaquettaires</i>	25
1) L'acide acétylsalicylique	25
2) Les thiéno-pyridines et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines	26
2.1 Clopidogrel (Plavix ®)	26
2.2 Prasugrel (Effient®).....	27
2.3 Ticagrelor (brilique®).....	28
2.4 Cangrelor (Kengrexal®)	28
C. <i>La prescription des antiagrégants plaquettaires en post-angioplastie: évolution des recommandations</i>	30
1) Anciennes recommandations de 2012 selon le type de stent (HAS, ANSM).....	30
1.1 En phase aiguë	30
1.2 En phase chronique.....	30
2) Recommandations de la double anti agrégation plaquettaire depuis 2017	31
2.1 En phase aiguë:	31
2.2 En phase chronique.....	31
<i>2^{ème} PARTIE : Étude observationnelle prospective : recueil et analyse des données de prescription des antiagrégants plaquettaires en post-angioplastie sur un échantillon de patients hospitalisés dans le Pôle de Médecine du CHU de Tours</i>	35
A. <i>Rappel de l'objectif</i>	35
B. <i>Matériels et méthodes.....</i>	35
1) Type d'étude	35

2) Outils de recherche utilisés	35
3) Critères de choix des patients	36
4) Données recueillies pour chaque patient inclus dans l'étude	36
C. Résultats	37
1) Paramètres de base des patients inclus dans l'étude	37
2) Motifs d'hospitalisation dans le pôle Médecine des patients inclus dans l'étude	37
3) Les prescriptions des antiagrégants plaquettaires observées chez les patients inclus dans l'étude : bon usage ou mésusage ?	37
3.1 Indications	37
3.2 Description des traitements AAP chez les patients inclus	38
3.2.1 SAAP/ DAAP	38
3.2.2 Molécules AAP prescrites chez les patients de l'étude	39
3.3 Traitement détaillé des ACO	39
4) Mesure des niveaux de risque individuels des patients de l'étude	40
4.1 Détermination du score d'évaluation des niveaux du risque thrombotique et hémorragique des patients inclus dans l'étude	40
4.2 Durées des traitements AAP et scores de risque individuels	41
4.2.1 Cas d'une bithérapie par DAAP	42
4.2.2 Cas d'une trithérapie par DAAP + ACO	43
5) Interactions médicamenteuses à risque avec les AAP (hors ACO)	43
D. Discussion	44
Recommandations de bon usage des AAP	50
Conclusion	52
Bibliographie	53
Annexes	56

Liste des tableaux

<i>TABEAU I : DESCRIPTION DES DONNEES RECUEILLIES POUR CHAQUE PATIENT INCLUS DANS L'ETUDE</i>	36
<i>TABEAU II : DESCRIPTION DES TRAITEMENTS AAP CHEZ LES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE</i>	39
<i>TABEAU III : REPARTITION DES ASSOCIATIONS AAP-ACO AU SEIN DE NOTRE ETUDE</i>	40

Liste des figures

<i>FIGURE 1 : SCORE DE FRAMINGHAM</i>	20
<i>FIGURE 2 : TRACE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE NORMAL VS TRACE ELECTROCARDIOGRAPHIQUE AVEC OU SANS ELEVATION DU SEGMENT ST</i>	21
<i>FIGURE 3 : ABAQUE DU SCORE PRECISE DAPT D'APRES L'ESC</i>	32
<i>FIGURE 4 : ABAQUE DU SCORE DAPT D'APRES L'ESC</i>	32
<i>FIGURE 5 : ABAQUE DU SCORE HAS-BLED</i>	33
<i>FIGURE 6 : ABAQUE DU SCORE CHA₂DS₂-VASC</i>	34
<i>FIGURE 7 : DESCRIPTION DES MOTIFS D'HOSPITALISATION DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE (N=30)</i>	37
<i>FIGURE 8 : INDICATIONS DES AAP CHEZ LES PATIENTS DE L'ETUDE (N=30)</i>	38
<i>FIGURE 9 : REPARTITION DES SAAP ET DAAP PARMI LES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE</i>	38
<i>FIGURE 10 : DISTRIBUTION DES PATIENTS INCLUS DANS L'ETUDE EN FONCTION DE LEURS SCORES DAPT (EN ABSCISSE) ET PRECISE-DAPT (EN ORDONNEE)</i>	41
<i>FIGURE 11 : VALEURS DES SCORE P-DAPT ET DAPT INDIVIDUELS DES 7 PATIENTS POUR LESQUELS LA DUREE DE LA PRESCRIPTION DE LA DAAP NE RESPECTAIT PAS LES RECOMMANDATIONS</i>	42
<i>FIGURE 12 : RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA DAAP SEULE DANS LE CAS D'UNE ICP SELON L'ESC</i>	46
<i>FIGURE 13 : STRATEGIE THERAPEUTIQUE DE LA FA EN FONCTION DES SCORE CHA₂DS₂-VASC ET HAS BLED D'APRES L'ESC</i>	48

Liste des annexes

<i>ANNEXE 1 : ARBRE DECISIONNEL DE PRISE EN CHARGE DU SCA</i>	56
<i>ANNEXE 2 : TABLEAU COMPARATIF DES ANCIENNES ET NOUVELLES RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA PRESCRIPTION DES AAP</i>	57
<i>ANNEXE 3 : TABLEAU COMPARATIF DES SCORES P-DAPT ET DAPT</i>	58
<i>ANNEXE 4 : NOTIONS DE CLASSES ET NIVEAUX DE PREUVES DANS LES RECOMMANDATIONS DE L'ESC</i>	59

Glossaire

Autorisation de mise sur le marché : autorisation nationale ou européenne délivrée à un titulaire responsable de la commercialisation d'une spécialité pharmaceutique après son évaluation. Ce document officiel est constitué d'une décision et d'annexes dont le résumé des caractéristiques du produit, la notice et l'étiquetage

Angioplastie : procédé thérapeutique, chirurgical ou non, ayant pour but de redonner à un ou plusieurs vaisseaux un calibre et une lumière normaux.

Athérosclérose : association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média.

Artériosclérose : sclérose diffuse de la paroi des artères élastiques et musculaires de tous calibres.

Biodisponibilité : propriétés (taux et vitesse d'absorption) d'un principe actif faisant partie d'une préparation pharmaceutique, déterminées à partir de la courbe temps/concentration dans le sérum ou de la mesure de son excrétion urinaire.

Conciliation médicamenteuse : processus formalisé qui prend en compte, lors d'une nouvelle prescription, tous les médicaments pris et à prendre par le patient.

Coronarographie : étude radiologique des artères coronaires après leur opacification par un produit de contraste iodé hydrosoluble.

Demi-vie : temps au bout duquel la moitié d'une population de microorganismes ou de cellules ou de l'activité d'une substance a disparu.

Electrocardiogramme : examen majeur en cardiologie qui permet d'effectuer des diagnostics précis et de mesurer et enregistrer l'activité électrique qui traverse le cœur. Un médecin peut déterminer si l'activité électrique ainsi observée est normale ou irrégulière. Classiquement l'ECG de l'infarctus est caractérisé par une succession de troubles de la repolarisation et l'apparition d'une onde Q de nécrose.

Endoprothèse dite « stent » : prothèse en forme de ressort métallique seul (dit "*stent nu*") ou plus souvent enduit d'une substance de type sirolimus, destinée à diminuer le risque de resténose ("*stent actif*") implanté dans une artère coronaire au cours d'une procédure d'angioplastie coronaire.

Fibrillation atriale : trouble du rythme cardiaque caractérisé par la disparition d'une activité atriale (auriculaire) organisée : sur l'électrocardiogramme elle est remplacée par des ondulations de fréquence élevée (400 à 600/min), irrégulières sur la ligne de base.

Infarctus du myocarde : nécrose ischémique du muscle cardiaque, massive et systématisée, intéressant au moins une surface égale à 2cm^2 de la paroi ventriculaire, causée par l'occlusion ou la thrombose d'une artère coronaire.

Fibrinolyse : processus enzymatique de dissolution de la fibrine.

Prévention primaire : ensemble des actes destinés à diminuer l'incidence d'une maladie ou d'un problème de santé, donc à réduire l'apparition des nouveaux cas dans une population saine par la diminution des causes et des facteurs de risque.

Prévention secondaire : ensemble de mesures destinées à interrompre un processus morbide en cours pour prévenir de futures complications et séquelles, limiter les incapacités et éviter le décès.

Prodrogue : substance qui, sous sa forme native, ne développe pas intrinsèquement d'effets pharmacologiques, et qui ne le fera qu'après sa transformation endogène, réalisée par l'organisme, souvent par le foie, avec génération du principe actif.

Syndrome coronarien aigu : se manifeste par une violente douleur constrictive en étau ou à type d'écrasement, médio thoracique, rétrosternale en barre ou épigastrique, irradiant aux bras, aux mâchoires ou aux poignets, angoissante, survenant au repos ou à l'effort, prolongée, durant au moins 20 minutes, rebelle à la trinitrine et parfois accompagnée de dyspnée, pâleur, sueurs, nausées ou vomissements et d'une baisse tensionnelle.

Liste des abréviations

AAP : antiagrégant plaquettaire
AAS : Acide acétylsalicylique
ACO : Anticoagulant oraux
ADP : Adénosine diphosphate
AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
AIT : accident ischémique transitoire
AMM : autorisation de mise sur le marché
ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé
AOMI : artérite oblitérante des membres inférieurs
AVC : accident vasculaire cérébral
CI : Contre-indication
Cp : comprimé
DAAP : double anti agrégation plaquettaire
DPP : Dossier patient partagé
ECG : électrocardiogramme
ESC : European society of cardiology
FA : Fibrillation auriculaire
FDR : Facteur de risque
FdRCV : Facteur de Risque Cardio-Vasculaire
FEVG : fraction d'éjection ventriculaire gauche
HAS : Haute autorité de santé
HNF : Héparine non fractionnée
IC : insuffisance cardiaque
ICP : intervention coronaire percutanée
IDM : infarctus du myocarde
IEC : Inhibiteur de l'enzyme de conversion
INSERM : Institut national de la santé et de la recherche médicale
IPP : Inhibiteur de la pompe à proton
IR : insuffisance rénale
IV : Intraveineuse
MCS : Maladie Coronaire Stable
PA : Pression artérielle
PAD : Pression artérielle diastolique
PAS : Pression artérielle systolique
SA : Sujets âgés
SCA : syndrome coronarien aigu

Introduction

Selon l'INSERM (Institut national de la santé et de la recherche médicale) et le Ministère de la Solidarité et de la Santé, chaque année 80 000 à 120 000 infarctus du myocarde (IDM) sont recensés en France et ces derniers sont à l'origine de 10% des décès observés chez l'adulte(1). Cependant depuis une dizaine d'années le taux de mortalité des patients atteints d'IDM a diminué de 30 à 40% grâce à une prise en charge plus rapide (meilleure prise en compte des douleurs thoraciques par la population) ; de meilleurs traitements (thrombolyse, angioplastie d'urgence...) et une meilleure prévention secondaire après un premier IDM. Malgré cela, la proportion de personnes qui en décèdent demeure élevée. En effet, 13% des patients atteints de la maladie et pris en charge meurent lors de la première année, dont 7% en phase aiguë(2). L'angioplastie est une technique indiquée dans la désobstruction des occlusions et sténoses artérielles qui vise à perfuser le cœur et à prévenir la récurrence de l'accident ischémique. Réalisée par un cardiologue spécialisé dans ce domaine, elle repose sur l'introduction d'un cathéter dans l'artère fémorale ou l'artère radiale et au guidage par imagerie (coronarographie) d'un ballonnet qui sera gonflé lorsque la zone du rétrécissement artériel sera atteinte. Actuellement cette procédure chirurgicale, modérément invasive, permet de positionner dans le vaisseau dilaté une endoprothèse ou « stent » à laquelle la dilatation du ballonnet va conférer une forme cylindrique dont les contours seront plaqués contre les parois de l'artère coronaire ainsi maintenue dilatée et apte à assurer la perfusion de la zone du cœur touchée par l'infarctus.

L'IDM induit une nécrose irréversible d'une région du cœur. Sa principale cause est l'athérosclérose qui engendre une thrombose de l'artère coronaire. La prise en charge thérapeutique de cette maladie se décompose en deux temps (cf. 1^{ère} partie A.3) : tout d'abord en situation d'urgence avec angioplastie ou fibrinolyse selon le délai d'intervention ; puis en post IDM avec notamment le protocole « BASIC » mis en place.

En complément des règles hygiéno-diététiques et des programmes éducatifs du post-IDM, les patients à haut et très haut risques cardiovasculaires devront recevoir une polythérapie associant classiquement un bêta-bloquant, une statine, un antiagrégant plaquettaire (AAP) et un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC ; rénine). Lorsqu'il s'agit de la prise en charge thérapeutique d'un patient ayant bénéficié de la pose d'une endoprothèse dite « stent », le traitement médicamenteux permettra d'éviter l'agrégation plaquettaire pouvant survenir à l'issue de la procédure d'angioplastie et à distance.

A noter qu'il existe différents types de stents: les stents dits « nus » (plate-forme métallique sans aucun enrobage), et les stents dits « actifs » (avec un principe actif recouvrant la plate-forme). Cependant, les recommandations en cardiologie et notamment celles de la Société Européenne de Cardiologie (ESC) ont fait évoluer la pratique vers l'utilisation des stents « actifs » dans toutes les situations de maladie coronaire relevant d'une angioplastie au dépend des stents « nus ».

Chez le patient ayant subi un Syndrome Coronarien Aigu (SCA) et ayant bénéficié d'une angioplastie, la stratégie thérapeutique inclut des AAP qui ont pour but de prévenir la récurrence et notamment la formation d'un thrombus au niveau du stent. Ce sont des traitements dits « à risque », utilisés chez une population « à risque » mais dont l'efficacité dans la réduction du risque de récurrence d'IDM a été prouvée s'ils sont bien utilisés.

Afin de réduire le risque de récurrence et d'accident iatrogène, il est nécessaire que les médicaments du post-IDM requièrent une adhésion parfaite des patients à la prescription médicamenteuse ainsi qu'un suivi de la part des professionnels de santé dont le pharmacien afin de sécuriser et d'optimiser la prise en charge.

L'utilisation d'une double anti agrégation plaquettaire (DAAP) dans la maladie coronaire permet de réduire le risque de récurrence de la thrombose artérielle mais augmente aussi le risque de complications hémorragiques. L'indication et la durée de la DAAP dépendent à la fois des facteurs de risque cardiovasculaires individuels du patient mais également du type d'endoprothèse utilisé.

Selon la Haute Autorité de Santé (HAS), la France a comptabilisé en 2017 environ 120 000 hospitalisations avec acte de dilatation associé à la pose de stents (+ 16 % depuis 2009) et environ 13 000 actes de pontage (données stables depuis 2009)(3).

Malgré l'amélioration et la création de nouvelle génération de stent, le pourcentage de re-sténose des patients sous stent reste significatif. Au départ les premiers stents actifs font en effet l'objet de thromboses intra-stent de 1,2% à 1 mois et de 0,6% à 3 ans. Mais d'autres mécanismes de sténose entrent aussi en jeu, provoqués notamment par un retard de ré-endothélisation ou par une inflammation due au polymère constituant la structure du stent.(4) Des progrès ont été effectués concernant les stents de 2ème génération. Les taux de re-sténoses ne sont plus que de 1,3% à 3 ans et une étude datant de 2014 a montré que le taux de mortalité est désormais inférieur avec l'implantation d'un stent actif par rapport à l'implantation de stent nu.

Cette amélioration est permise grâce au profilage des nouveaux stents, ainsi qu'à des polymères plus fins (60 à 80 μ m) et plus légers. Mais c'est avec l'apparition des stents actifs de troisième génération, à polymère biorésorbable, que des résultats très significatifs ont été obtenus. Pour illustrer cette évolution, nous pouvons citer l'étude BIO-RESORT de 2016, qui fait état d'un taux de resténose de 0,3% à 12 mois et de 0,4% à 5 ans mais qui met également en avant la disparition des épisodes aigus ou subaigus de thrombose intra stent(4).

En France, les taux de récurrence et de mortalité du post IDM restent élevés. De plus, les traitements médicamenteux sont à risque iatrogènes (cf. Partie 2). Malgré la diffusion de recommandations par les sociétés savantes, la question du bon usage de ces molécules se pose encore.

Nous pouvons alors nous questionner : d'une part ; les médicaments AAP sont-ils toujours prescrits aux patients avec des posologies adaptées, avec une durée de traitement justifiée et une absence d'interactions médicamenteuses à risque et d'autre part ; est-ce que leurs prescriptions sont-elles toujours bien respectées par le patient ?

Dès lors, les **objectifs** de ce travail de thèse sont les suivants :

1. Faire le point sur les recommandations actuelles bien que fluctuantes et sous l'influence des publications périodiques d'études cliniques de cardiologie relatives à la prévention du risque d'agrégation plaquettaire en post-angioplastie.
2. Mesurer le degré de respect de ces recommandations de bon usage des AAP grâce à une étude observationnelle menée sur un échantillon de patients hospitalisés dans le Pôle Médecine du CHU de Tours.
3. Proposer une fiche récapitulative des dernières recommandations du traitement par AAP à l'usage des professionnels de santé exerçant en ville ou à l'hôpital et amenés à rencontrer ces patients traités par AAP à l'issue d'une procédure d'angioplastie des coronaires.

1^{ère} PARTIE : Synthèse des données de la littérature relatives à la prise en charge thérapeutique médicamenteuse des patients ayant bénéficié d'une angioplastie – Le point sur les antiagrégants plaquettaires.

A. Syndrome coronaire aigu et prise en charge par angioplastie

1) Épidémiologie et facteurs de risque cardiovasculaire

▪ Épidémiologie :

Santé publique France a recueilli en 2013, à partir de certificats de décès, des données montrant que les IDM représentaient 45% des décès par cardiopathie ischémique tandis que les SCA représentaient 51% d'entre eux(5).

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), les maladies cardiovasculaires sont responsables de 17,7 millions de morts (31% des décès) dans le monde(6). Dans la moitié des cas, les infarctus sont inauguraux et surviennent sans signe avant-coureur et résulteraient d'une ischémie silencieuse détectable par électrocardiogramme (ECG). Dans l'autre moitié des cas, il s'agit de patients avec des antécédents coronariens (en post-IDM ou SCA anciens ; angor stable ou vasospastique).

En France, l'incidence des IDM et décès coronaires varie de 89 pour 100 000 (35-44 ans) à 462 pour 100 000 (55-64 ans) pour les hommes, et de 16 pour 100 000 à 107 pour 100 000 pour les femmes dans les mêmes tranches d'âge(7). La prévalence varie entre 2,5 % et 6 %. Un registre français, appelé FAST-MI (French Registry on Acute ST-elevation Myocardial), estime l'incidence des SCA en France chez les plus de 18 ans à 80 000 par an(8).

En France, l'âge moyen est de 61 ans (+/- 13ans) chez l'homme et de 75 ans (+/- 12 ans) chez la femme. Quinze à 20% des victimes d'IDM ont plus de 75 ans. La prédominance masculine diminue fortement après 80 ans. Le sexe ratio est de 3 femmes pour 2 hommes après 80 ans contre 1 femme pour 9 hommes avant 65 ans. L'incidence augmente proportionnellement avec l'âge et ne fait qu'augmenter ces 30 dernières années du fait du vieillissement et de l'allongement de l'espérance de vie de la population(9).

▪ Facteurs de risque cardiovasculaire :

Parmi ces facteurs de risque, nous retiendrons notamment les comorbidités qui favorisent l'apparition et/ou accélèrent la progression de l'artériosclérose telles que :

- Les antécédents de maladies coronariennes ou vasculaires artérielles
- Diabète avec une dysfonction rénale
- HTA sévère
- Hypercholestérolémie sévère
- Tabac ; obésité ; sédentarité ; stress etc(10).

Le risque coronarien individuel peut être estimé par la présence ou non de ces facteurs de risque cardiovasculaire (FdRCV) chez un patient. Il est possible d'évaluer le risque coronarien à 10 ans avec le score de Framingham. Ce dernier prend en compte le sexe ; l'âge ; le taux de cholestérol total ; le taux de HDL-C ; le tabagisme ; l'existence d'un diabète ; la Pression Artérielle Systolique (PAS) avec ou sans traitement anti-hypertenseur. Le total des points est associé à un niveau de risque coronarien.

Table de SCORE
 Risque à 10 ans de décès cardio-vasculaire (CV) en fonction du sexe, de l'âge
 (de 40 à 65 ans), du statut tabagique, de la pression artérielle systolique
 et des concentrations de cholestérol total

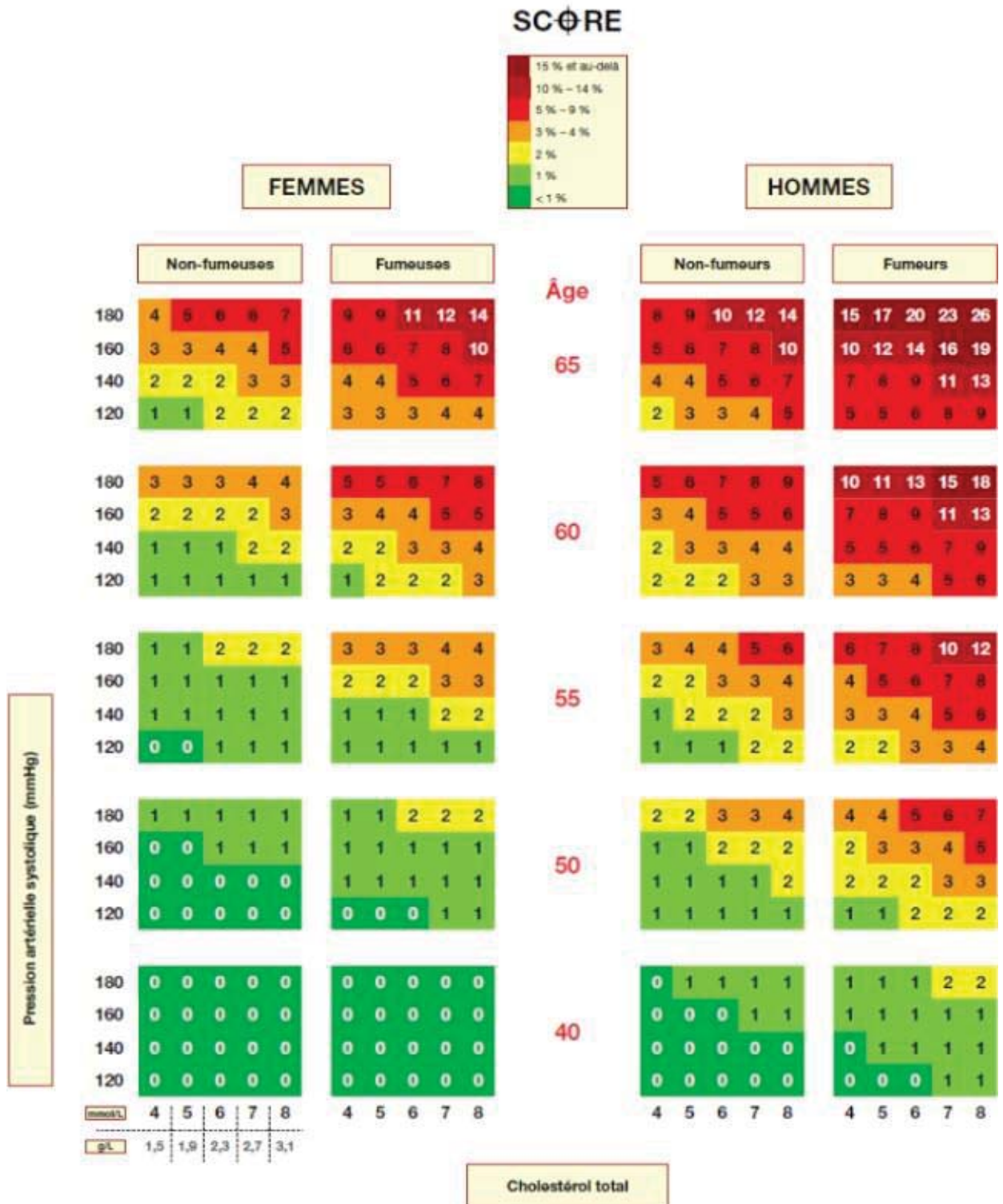


Figure 1 : Score de Framingham (Source : Site du Collège National de Pharmacologie Médicale)(11)

2) Définitions et physiopathologie du SCA

L'insuffisance coronarienne correspond à un déséquilibre entre les besoins et les apports en oxygène, survenant au niveau du muscle cardiaque.

L'IDM induit une nécrose ischémique du myocarde irréversible dont l'étendue dépasse 2cm². Cette nécrose fait suite à une thrombose coronaire aiguë responsable d'une occlusion totale d'une artère coronaire.

Le SCA avec sus-décalage du segment ST (ST+), répond à la définition ancienne de l'IDM. L'organisation en urgence de la prise en charge des patients vise à re-perfuser le myocarde le plus rapidement possible(12).

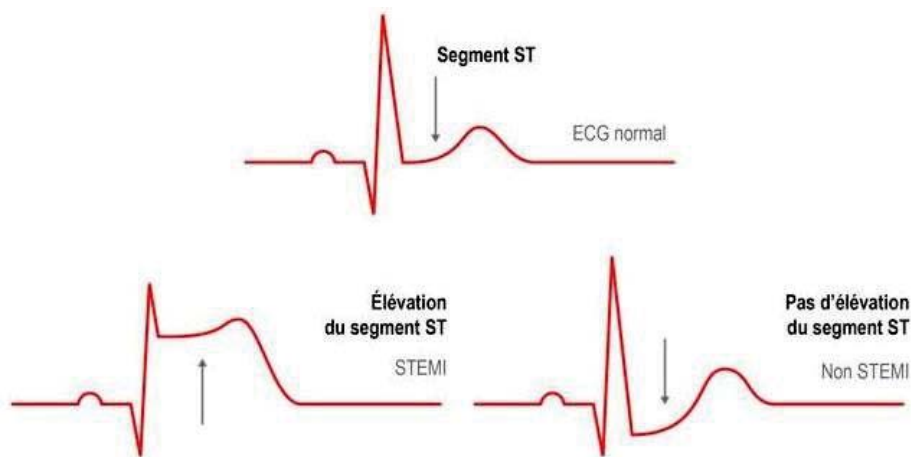


Figure 2 : Tracé électrocardiographique normal vs tracé électrocardiographique avec ou sans élévation du segment ST (Source : l'encyclopédie des maladies) (13)

La principale cause de survenue d'un SCA est l'athérosclérose qui est une forme d'artériosclérose soit un épaississement avec perte d'élasticité (de la paroi de l'artère) dans laquelle des plaques d'athérome se forment au niveau de la couche interne (l'intima). La plaque d'athérome se développe progressivement dans la paroi de l'artère jusqu'à provoquer une sténose limitant la circulation du sang et donc l'apport en oxygène jusqu'à l'occlusion totale du vaisseau responsable de l'IDM avec nécrose du tissu cardiaque(14).

3) Stratégie thérapeutique dans la prise en charge du SCA

La prise en charge du SCA comprend une stratégie thérapeutique complexe reposant selon les cas sur l'angioplastie et/ou la thrombolyse et un traitement médicamenteux. (cf Annexe 1- arbre décisionnel de prise en charge du SCA)

L'objectif du traitement est la re-perfusion myocardique en urgence avec un choix possible de la stratégie de revascularisation selon le délai écoulé depuis le début des symptômes, les capacités techniques de l'équipe médicale et la disponibilité ou non de la salle d'angioplastie.

L'**angioplastie** consiste à déboucher mécaniquement (stent) l'artère occluse.

→ Si le délai pour rejoindre la salle d'angioplastie est inférieur à 1h, l'angioplastie en urgence est systématiquement préconisée. Les chances de récupération de la fonction cardiaque pour la personne sont alors optimales.

→ Si le délai se situe entre 1 et 2h, on effectue une angioplastie en urgence mais la sévérité de l'atteinte du muscle cardiaque sera plus importante.

→ Au-delà de 2h, l'équipe d'intervention réalise une **thrombolyse** c'est-à-dire une re-perfusion pharmacologique avec administration en bolus par voie intraveineuse (IV) d'un médicament thrombolytique. Le patient est parallèlement transféré vers un centre d'angioplastie où sera réalisée une coronarographie afin de vérifier si le traitement thrombolytique a été efficace. L'ECG complétera la coronarographie pour conclure à l'efficacité ou non du traitement.

En cas d'échec de la thrombolyse, (re-perfusion non observée), l'équipe médicale pourra mettre en œuvre une **angioplastie dite « de sauvetage »** mais à ce stade le pronostic est défavorable.

Ainsi après avoir subi une angioplastie ou une thrombolyse, la suite de l'intervention repose sur un **traitement médicamenteux**.

3.1 En pratique l'angioplastie :

L'angioplastie est une intervention qui permet de poser une endoprothèse vasculaire ou « stent ». Ce dernier est un treillis métallique tubulaire, visant à redonner au vaisseau son calibre initial.

Lors de l'angioplastie, le cardiologue utilise un cathéter muni d'un ballonnet à son extrémité qui sera guidé jusqu'au rétrécissement où il sera gonflé pour dilater le vaisseau. Après gonflement, le stent pourra être positionné. La lumière du vaisseau n'est ainsi plus rétrécie mais est redevenue « normale ».

L'angioplastie permet de restaurer durablement la perfusion du cœur dans près de 90% des cas lorsque celle-ci est réalisée dans un délai inférieur à 120 min après le début de l'infarctus. Néanmoins, cela reste une intervention requérant des moyens techniques importants et un personnel très spécialisé.

On effectuera une coronarographie systématiquement avant l'angioplastie pour évaluer l'étendue des lésions et localiser le rétrécissement.

Les traitements adjuvants administrés lors de la procédure d'angioplastie sont :

- Les AAP : association dès le début d'aspirine 250 mg IV + un inhibiteur du récepteur P2Y12 (ticagrélor 180 mg per os ou prasugrel 60 mg per os)
- Les anticoagulants : bivalirudine (bolus IV puis dose/kg/h) ou enoxaparine (bolus IV 0,5 mg/kg) ou HNF (bolus IV 70 – 100 UI/kg).

L'objectif de ces traitements est d'antagoniser la thrombose coronaire à l'origine de l'IDM et d'optimiser l'angioplastie.

3.2 En pratique la thrombolyse :

L'avantage de cette technique tient dans sa facilité de mise en œuvre (même en pré-hospitalier). En contrepartie, le risque d'échec est d'environ 30%, une ré-occlusion est observée dans 15 à 20% et le risque d'AVC hémorragique est de l'ordre de 1%. Ce risque s'accroît avec l'âge.

En cas de thrombolyse précoce (SAMU), c'est la tenecteplase qui est utilisée en premier recours, permettant ainsi une administration unique en bolus IV en prenant soin d'adapter la dose au poids du patient.

Présentant un risque d'allergie important pouvant conduire au choc anaphylactique et engager ainsi le pronostic vital du patient, la streptokinase n'est utilisée qu'en seconde intention.

Systématiquement, la thrombolyse est accompagnée de traitements adjuvants : un anti coagulant soit, l'énoxaparine (bolus de 3000 UI puis 100 UI/kg toutes les 15 min puis toutes les 12h) ou une héparine non fractionnée (HNF) en cas d'insuffisance rénale (IR) sévère et ; 2 AAP sont ajoutés à savoir l'aspirine (250 mg IV) et le clopidogrel en per os (300 mg si patient < 75 ans ou 75mg si > 75 ans).

L'objectif est de s'assurer que la dissémination du caillot ne va pas aller obstruer d'autres vaisseaux en aval.

3.3 Le traitement médicamenteux en place à J1 post SCA ST+ :

Les recommandations de décembre 2019 de la prise en charge du post SCA sont les suivantes :

Le protocole suivant est débuté en soins intensifs de cardiologie (15):

- Bêta-bloquant : un bêtabloquant ayant l'AMM en post-infarctus (Acébutolol, métoprolol, propranolol, aténolol, timolol) est systématiquement prescrit. En cas de contre-indication absolue aux bêtabloquants, le vérapamil peut être prescrit.
- AAP: DAAP aspirine 75 mg/j associée au clopidogrel 75 mg /j ou ticagrélor 90 mg*2/j ou prasugrel 10 mg/j en cas de CI au clopidogrel. Concernant le prasugrel, il est CI si âge > 75 ans ou poids < 60kg. Le choix de l'AAP se fait selon le risque hémorragique du patient. (Les recommandations des DAAP seront revues dans la partie 2).
- Statine à forte dose : la molécule préconisée est l'atorvastatine 80 mg. Il s'agit ici d'une dose de charge visant à faire baisser rapidement le taux de LDLc (lipoprotéine de basse densité).
- IEC : la molécule préconisée est le ramipril à la dose de 10 mg.

En cas de re-perfusion précoce sans complications, le patient peut être transféré dès J1 dans un service avec monitoring plus léger. La sortie de l'hôpital peut quant à elle être envisagée dès J3, après organisation d'une réadaptation cardio-vasculaire et d'un suivi cardiologique.

4) Stratégie thérapeutique de la prévention de la récurrence du syndrome coronarien aigu ST+

La stratégie thérapeutique connue sous l'acronyme « BASIC » et initiée dans la phase aiguë de la prise en charge du patient va être déclinée au long cours selon les recommandations suivantes :

- **B** pour bêta-bloquant : mis en place directement dès la phase aiguë avec l'utilisation de principalement 3 molécules de cette classe thérapeutique à savoir : le métoprolol, l'acébutolol et le propranolol(16).
- **A** pour AAP : En effet, le risque de formation d'un thrombus post-stenting étant élevé, on utilise donc un AAP comme l'aspirine pour éviter ce risque d'obstruction(16).
- **S** pour statine : les molécules utilisées sont la pravastatine, la simvastatine et la fluvastatine. Ces statines disposent d'une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) en prévention secondaire du post-IDM, dès la phase aiguë et peuvent être prescrites en l'absence de contre-indications (insuffisance hépatique, myopathie) quelle que soit la cholestérolémie initiale avec un objectif de concentration en LDL-cholestérol inférieur à 0,7 g/L chez les patients à risque élevé de récurrence d'accident cardiovasculaire. Si le patient montre des signes d'intolérance, la statine peut être remplacée par un fibrate(16).
- **I** pour IEC: systématiquement prescrit si la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) < 40% ou si le patient a une insuffisance cardiaque (IC) même transitoire. Un IEC permettra de limiter le remodelage du ventricule gauche en réduisant la pré-charge et la post-charge.
- **C** pour contrôle des facteurs de risque cardiovasculaires dont la pression artérielle (PA) avec pour objectif une PA < 140/90mmHg ; le diabète avec surveillance de la glycémie et de l'Hba1c (pour les patients diabétiques) ; bilan lipidique à 1 mois et à 3 mois puis 1 fois /an.

Le patient doit suivre certains conseils tels que l'arrêt du tabac, la mise en place d'un régime alimentaire hypocalorique, et un encouragement à une activité physique régulière(16).

Les objectifs de cette prise en charge sont d'éviter la récurrence, de diminuer la mortalité et de prévenir les complications cardiovasculaires.

B. Focus sur les antiagrégants plaquettaires

On distingue **4 types de molécules à effet antiplaquettaire** qui agissent soit sur l'activation, soit sur l'agrégation plaquettaire :

- ➔ **L'aspirine** qui inhibe la production du thromboxane A2 en bloquant la cyclo-oxygénase plaquettaire.
- ➔ **Les thiénopyridines** (clopidogrel, prasugrel), et **cyclopentyl-triazolo-pyrimidines** (ticagrelor) qui antagonisent la voie de l'adénosine diphosphate (ADP) en bloquant le récepteur à l'ADP (récepteur P2Y12).
- ➔ **Le dipyridamole**, qui augmente la concentration intraplaquettaire en AMPc en inhibant la recapture de l'adénosine mais dont l'usage actuel est réservé au diagnostic (examens de biologie)
- ➔ Les antagonistes du récepteur glycoprotéique plaquettaire au fibrinogène ou **anti GPIIb/IIIa** (abciximab, tirofiban, eptifibatide) qui inhibent l'agrégation plaquettaire en bloquant la fixation du fibrinogène à son récepteur plaquettaire mais dont l'usage est limité à la cardiologie interventionnelle.

1) L'acide acétylsalicylique

L'acide acétylsalicylique (AAS) appartient au groupe des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ayant des propriétés antalgiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Son mécanisme d'action repose sur l'inhibition irréversible des enzymes cyclo-oxygénase impliquées dans la synthèse des prostaglandines. Cette molécule inhibe également l'agrégation plaquettaire en bloquant la synthèse plaquettaire du thromboxane A2.

Commercialisé sous le nom de Kardegic® à différents dosages (75, 160 ou 300 mg/j), son effet antiagrégant plaquettaire peut persister jusqu'à 10 jours après l'arrêt du traitement. L'aspirine va inhiber de façon irréversible la cyclo-oxygénase 1 (durée de vie d'une plaquette)(17).

L'aspirine est utilisée seule et à faible dose (75 mg) en prévention primaire lorsque le patient présente des FdRCV (âge, tabac, sexe masculin, HTA, cholestérol) et cela même si le patient n'a jamais eu d'événements CV.

L'aspirine permet de réduire la mortalité dès la phase initiale de l'IDM avec sus-décalage du segment ST. Elle est également efficace en prévention secondaire où son utilisation est systématique en l'absence de CI.

En cas d'antécédent allergique grave (type œdème de Quincke), une désensibilisation peut être proposée(17).

- Posologie :

La dose d'aspirine à la phase aiguë est de 250 mg par voie IV, mais l'administration par voie orale avec des formes à libération immédiate est possible si le patient ne vomit pas. La posologie de l'aspirine est ensuite de 75 à 160 mg par jour et le traitement est prescrit à vie(17).

2) Les thiénopyridines et les cyclopentyl-triazolo-pyrimidines

Plus généralement appelées antagonistes du récepteur P2Y₁₂, ces molécules inhibent la voie de l'agrégation plaquettaire via les récepteurs plaquettaires P2Y₁₂ à l'ADP, de façon irréversible (cas des thiénopyridines : clopidogrel, prasugrel) ou réversible (ticagrélor, cangrélor).

Le risque principal associé à ces médicaments est la survenue de saignements graves.

2.1 Clopidogrel (Plavix®)

Le clopidogrel (tout comme le prasugrel) inhibe de façon sélective et irréversible la fixation de l'ADP à son récepteur P2Y₁₂ et de ce fait, il inhibe l'activation des plaquettes du complexe GPIIb/IIIa(18).

Le clopidogrel est une prodrogue requérant l'intervention des enzymes du cytochrome P 450 mais seulement 15% de la dose administrée seront transformés en métabolites actifs. Une grande variabilité de réponse d'un patient à l'autre est observée et seulement 40 à 60% des plaquettes sont inhibées chez un patient sous clopidogrel. L'efficacité est lente à apparaître (effet maximal 4-5 jours après la 1^{ère} prise). A l'arrêt du traitement, l'effet antiagrégant plaquettaire disparaît 5 jours après la dernière prise(18).

- Posologie:

Le clopidogrel est prescrit systématiquement en association avec l'aspirine dès la phase aiguë de l'IDM. Pour avoir une efficacité AAP plus rapide, une dose de charge de 300 mg est généralement administrée avant de passer à une dose d'entretien de 75 mg/j soit 1 comprimé (cp)/j. A l'arrêt du traitement, l'effet persiste pendant 1 semaine.

A noter qu'une association fixe clopidogrel-aspirine est disponible (duoplatin®). Elle est indiquée en prévention des événements liés à l'athérombose chez les patients déjà traités par le clopidogrel et AAS(18).

- Risque d'interactions médicamenteuses :

Le métabolite du clopidogrel inhibe l'activité enzymatique du CYP2C19, ce qui entraîne une augmentation du taux plasmatique des AINS et de la phénytoïne.

Étant donné que c'est essentiellement le CYP2C19 qui transforme le clopidogrel en métabolite actif, l'utilisation concomitante de médicaments inhibant l'activité de cette enzyme est susceptible d'engendrer une diminution du taux de métabolite actif du clopidogrel. Ainsi, il est déconseillé d'associer au clopidogrel des inhibiteurs puissants ou modérés du CYP2C19 (cas d'inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : oméprazole et ésoméprazole(18).

L'administration de 80 mg d'oméprazole en une prise par jour, soit co-administré avec le clopidogrel, soit à 12h d'intervalle, a réduit l'exposition au métabolite actif de 45% (à la dose de charge) et de 40% (à la dose d'entretien) (19). L'inhibition de l'agrégation plaquettaire a quant à elle été réduite de 39% (à la dose de charge) et de 21% (à la dose d'entretien). Concernant l'esoméprazole, une interaction similaire est attendue.

En revanche, l'utilisation de pantoprazole et de lansoprazole a entraîné une diminution moindre de l'exposition au métabolite actif. En effet, lors de l'association de 80 mg de pantoprazole en une prise par jour avec le clopidogrel, les concentrations plasmatiques du métabolite actif ont diminué de 20% (à la dose de charge) et de 14% (à la dose d'entretien). L'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire a quant à elle été réduite de 15% et 11% respectivement. Ainsi, ces résultats suggèrent que le pantoprazole peut être associé au clopidogrel(19).

2.2 Prasugrel (Effient®)

Le prasugrel est aussi une prodrogue mais sa biodisponibilité est supérieure à celle du clopidogrel.

L'efficacité est immédiate et 10 fois plus puissante que celle du clopidogrel. La demi-vie du prasugrel est de 4h alors que celle de son métabolite actif est de 3 à 4 jours(20).

D'après l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), seulement 3% des patients sont résistants au prasugrel. L'inhibition plaquettaire est prolongée à l'arrêt du traitement : 75 à 80% des plaquettes sont encore inhibées 6h après la dose de charge. On observera une diminution de la mortalité avec le prasugrel par rapport au clopidogrel mais le risque hémorragique est toutefois plus élevé avec le prasugrel qu'avec le clopidogrel(20).

A noter que l'on observe moins de variabilités inter individuelles avec le clopidogrel qu'avec le prasugrel(20).

- Posologie :

Le prasugrel s'administre à raison d'une dose de charge per os de 60 mg, suivie de la prise de 10 mg par jour.

Il est contre-indiqué en cas d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) et n'est pas recommandé chez les sujets > 75 ans et chez les patients de poids < 60 kg du fait d'une majoration du risque hémorragique(20).

Le prasugrel, en association avec l'aspirine, dispose d'une AMM dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients présentant un SCA et devant être traités par une intervention coronaire percutanée (ICP).

La HAS considère que le prasugrel est un médicament de 1^{ère} intention qui représente une alternative au clopidogrel chez les patients de moins de 75 ans et de plus de 60 kg(21).

- Risque d'interactions médicamenteuses :

Compte tenu de la possibilité de risque accru de saignement, les anticoagulants et le prasugrel doivent par conséquent être co-administrés avec précaution.

L'administration des AINS en traitement chronique (y compris les inhibiteurs de la COX-2) avec le prasugrel doit être évitée.

2.3 Ticagrélor (brilique®)

Le ticagrélor dispose d'une AMM, en association à l'aspirine, dans la prévention des événements athérothrombotiques chez les patients adultes ayant un SCA (angor instable, IDM sans sus-décalage du segment ST ou IDM avec sus-décalage du segment ST), incluant les patients traités médicalement et ceux traités par une ICP ou un pontage aorto-coronaire. C'est une molécule dont l'activité est réversible et sa demi-vie est de 12 h(22).

Chez les patients ayant une coronaropathie stable sous AAS, le ticagrélor démontre une rapidité de son effet pharmacologique, comme le montre l'inhibition moyenne de l'agrégation plaquettaire, d'environ 41 %, 30 min après une dose de charge de 180 mg de ticagrélor. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire maximale est de 89 %, 2 à 4 h après l'administration du traitement et elle se maintient pendant 2 à 8 h. L'inhibition de l'agrégation plaquettaire finale est supérieure à 70 %, 2 h après l'administration du traitement chez 90 % des patients(22).

A noter que les patients peuvent switcher du clopidogrel au ticagrélor sans interruption de l'effet antiplaquettaire(22).

- Posologie :

Le traitement par ticagrélor doit être initié à une dose de charge unique de 180 mg (2 Cp de 90 mg en une prise) puis poursuivi à la dose de 90 mg deux fois par jour pendant 12 mois chez les patients ayant présentés un SCA(22).

- Risque d'interactions médicamenteuses :

Le ticagrelor est essentiellement un substrat du cytochrome CYP3A4 et un inhibiteur faible du CYP3A4. Le ticagrelor est aussi un substrat et un inhibiteur faible de la P-glycoprotéine (Pgp) et il peut augmenter l'exposition aux substrats de la P-gp(22).

L'administration concomitante de ticagrélor avec de puissants inhibiteurs du CYP 3A4 (kétoconazole, clarithromycine, etc.) est contre-indiquée, car elle peut entraîner une augmentation substantielle de l'exposition au ticagrélor(22).

2.4 Cangrélor (Kengrexal®)

Le cancréglor a l'AMM en association avec l'aspirine chez les patients adultes atteints de coronaropathie bénéficiant d'une ICP, n'ayant pas reçu d'inhibiteur oral des récepteurs P2Y12 avant cette intervention et chez qui la voie d'administration orale n'est pas possible(23).

Il s'administre par voie IV et sa demi-vie est courte (environ 3-6 min)(24).

La stratégie thérapeutique associant le cangrélor avec le clopidogrel et l'aspirine a démontré sa supériorité par rapport à la stratégie aspirine-clopidogrel sur la réduction du risque d'événements ischémiques à 48 h. Le bénéfice observé repose sur la diminution du risque de thrombose de stent, sans réduction toutefois de la mortalité. Ce bénéfice est par ailleurs contre-balané par un risque hémorragique élevé(24).

Ce traitement doit être réservé uniquement aux patients avec angioplastie d'urgence qui ne peuvent pas avaler (patients intubés ou sous sédation) ou chez qui l'absorption digestive est altérée(23).

- Posologie :

La dose recommandée de cangrélor pour les patients subissant une ICP est un bolus en IV de 30 µg/kg, immédiatement suivi d'une perfusion IV de 4 µg/kg/min. Le bolus et la perfusion doivent être instaurés avant l'intervention et se poursuivre pendant minimum 2h ou pendant toute la durée de l'intervention(24). Les patients bénéficieront ensuite d'un traitement au long terme par un inhibiteur du P2Y12 per os. Pour la transition, une dose de charge est instaurée par inhibiteur oral du P2Y12 (clopidogrel, ticagrélor ou prasugrel) et administrée immédiatement après l'arrêt de la perfusion de cangrélor. Une alternative est possible, avec une dose de charge de ticagrélor ou de prasugrel (mais non de clopidogrel) jusqu'à 30 min avant la fin de la perfusion(24).

Ce médicament est contre-indiqué, en cas de risque élevé de saignement, antécédents d'AVC ou d'accident ischémique transitoire (AIT).

C. La prescription des antiagrégants plaquettaires en post-angioplastie: évolution des recommandations

La **stratégie de traitement des AAP** est orientée par :

- le contexte clinique
- les comorbidités
- la stratégie de prise en charge globale du patient.

La DAAP vise à réduire significativement le risque d'événements ischémiques mais induit une augmentation majeure du risque d'hémorragique. A noter qu'une approche individualisée, basée sur l'évaluation des risques ischémiques et hémorragiques du patient est décisive pour la prescription des AAP.

Ces dernières années, de nombreuses recommandations concernant les AAP ont été publiées. En 2012 l'ANSM et la HAS ont publié des recommandations ciblant l'importance du type de stent utilisé dans la prescription des AAP tandis qu'en 2017 c'est l'ESC qui a fait évoluer la pratique des AAP via ses nouvelles recommandations en insistant cette fois sur l'utilisation systématique des stents dits « actifs ». (cf Annexe 2 – tableau comparatif des anciennes et nouvelles recommandations concernant la prescription des AAP)

1) Anciennes recommandations de 2012 selon le type de stent (HAS, ANSM)

La prescription des AAP et notamment de la DAAP repose sur l'évaluation des risques thrombotiques et hémorragiques et la durée du traitement est justifiée par le type de stent implanté (stent « actif » ou bien « nu »)(25).

1.1 En phase aiguë :

C'est après le stenting qu'une DAAP constituée d'aspirine 75 mg + clopidogrel 75 mg ou ticagrélor 90 mg (2 fois par jour) voire prasugrel 10 mg (si le patient a < 75 ans et un poids > 60 kg) est instaurée en cas de CI au clopidogrel. Le traitement est poursuivi pendant la phase chronique selon le stent utilisé (cf.1.2 En phase chronique).

1.2 En phase chronique :

En France, la durée recommandée est plus courte en cas d'implantation de stents nus (1 mois) qu'en cas d'implantation de stents actifs (6 à 12 mois maximum) (19). A distance de la phase aiguë, il est recommandé, après un SCA, d'administrer une DAAP par aspirine (75-160 mg/j) + clopidogrel (75 mg/j) ou prasugrel (10 mg) ou ticagrélor (180 mg/j).

L'association de l'aspirine au prasugrel ou au ticagrélor est recommandée lorsque ces molécules ont été utilisées pendant la phase aiguë. Puis l'aspirine sera poursuivie en monothérapie(25).

2) Recommandations de la double anti agrégation plaquettaire depuis 2017

Ainsi depuis 2017, les stents actifs sont recommandés dans quasiment toutes les situations cliniques y compris chez les patients à risque hémorragique et l'ESC recommande une prise en charge individualisée de la durée de la bithérapie. La DAAP doit être adaptée à chaque patient et réévaluée régulièrement selon la balance « risque hémorragique / risque thrombotique » mais la durée optimale de la bithérapie antiplaquettaire après pose de stent n'est pas encore consensuelle.

2.1 En phase aiguë:

L'ESC recommande le ticagrelor ou le prasugrel en première intention, associé à l'aspirine en cas de SCA et en l'absence de CI. Quel que soit le type de SCA, les doses de traitement préconisées sont 60 mg de prasugrel, 180 mg de ticagrelor et 600 mg de clopidogrel(26).

En cas de thrombolyse dans la prise en charge du SCA ST+, seul le clopidogrel est recommandé. Un autre AAP comme le ticagrelor ou prasugrel pourra être prescrit à partir du 3^e jour(26).

Le ticagrelor représente une alternative au clopidogrel, quel que soit le type de SCA et ses modalités de prise en charge. Cependant, après un IDM, l'intérêt de poursuivre au-delà d'un an l'association ticagrelor/aspirine n'est pas démontré par rapport à l'aspirine seule tandis que le risque accru d'hémorragies majeures est certain(22).

2.2 En phase chronique :

Selon le mode de revascularisation utilisé, la durée adéquate de la DAAP après un SCA est fixée à 12 mois. Néanmoins, la prescription peut être restreinte à 6 mois (voire 3 mois) en cas de fort risque hémorragique, ou peut encore être prolongée au-delà de 12 mois si le patient tolère bien la DAAP et s'il reste à haut risque ischémique. Donc la durée de la DAAP doit être adaptée à chaque patient et réévaluée régulièrement selon la balance risque hémorragique / risque thrombotique estimée, grâce à des scores spécifiques(26).

Pour déterminer le risque hémorragique associée à la DAAP, on peut utiliser le score « PRECISE-DAPT » (PREdicting bleeding Complications In patients undergoing Stent implantation and subsEquent Dual Anti Platelet Therapy), prenant en compte : l'âge, la créatininémie et la formule sanguine. Un score supérieur à 25 est en faveur d'une réduction de la durée de la DAAP (voir figure 3).

Score PRECISE-DAPT



Hémoglobine : g/dl
Age : ans
Leucocytes : /mm³
Clearance créatinine : ml/min

☐ Antécédent hémorragique nécessitant une prise en charge médicale.

Figure 3 : Abaque du score Precise DAPT d'après l'ESC (source : mediacalcul)(27)

Pour déterminer le niveau de risque thrombotique, on va utiliser le score « DAPT » (Dual Anti Platelet Therapy) qui prend en compte : l'âge du patient, si le patient est fumeur, diabétique ou encore la taille du stent. Un score supérieur à 2 est en faveur d'une longue durée de traitement par DAAP(26). (voir figure 4)

Score DAPT



Titre optionnel

- ☐ Age < 65 ans.
- ☐ Age ≥ 65 ans et < 75 ans.
- ☐ Age ≥ 75 ans.
- ☐ Pontage coronarien veineux stenté.
- ☐ Tabagisme actif ou sevré depuis moins d'un an.
- ☐ Diabète.
- ☐ Coronarographie réalisée dans le cadre d'un infarctus aiguë.
- ☐ Diamètre du stent < 3mm.
- ☐ Antécédent d'insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection < 30%.
- ☐ Antécédent d'infarctus ou de coronarographie.
- ☐ Stent actif libérant du paclitaxel.

Figure 4 : Abaque du score DAPT d'après l'ESC (Source : Medicalcul)(28)

Cas des patients sous ACO oraux :

Selon l'ESC, chez les patients avec une trithérapie (DAAP + ACO) donc à haut risque hémorragique, la DAAP doit être la plus courte possible (1 mois) puis adaptée à l'aide des scores de risque pour un maximum de 6 mois en cas de SCA chez un patient à fort risque ischémique. La prescription de ticagrelor ou prasugrel n'est pas recommandée dans ce contexte(26).


En pratique :

- ➔ Si le risque ischémique est supérieur au risque hémorragique on associera la DAAP (aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg) à l'ACO pendant 6 mois dans le cas de SCA puis poursuite avec un AAP (aspirine ou clopidogrel 75 mg) + un ACO jusqu'à 12 mois puis ACO seul(3).
- ➔ Si le risque ischémique est inférieur au risque hémorragique on associera la DAAP à l'ACO pendant 1 mois puis 1 AAP (AAS 75 mg ou clopidogrel 75 mg) + ACO jusqu'à 1 an puis ACO seul(3).

Les scores **CHA₂DS₂-VASc** et **HAS BLED** peuvent être utilisés pour évaluer cette balance entre risque ischémique et risque hémorragique, notamment dans le cas d'une FA.

Le score HAS-BLED permet d'évaluer le risque hémorragique lié aux anticoagulants, chez les patients traités pour une FA. Recommandé depuis 2010, ce score comprend sept critères, et peut être compris entre 0 et 9. Les données suivantes sont prises en compte pour fixer la valeur de ce score : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance rénale, insuffisance hépatocellulaire, antécédent d'AVC, antécédents de saignement, existence de troubles de l'hémostase ou antécédent d'INR labile, âge supérieur à 65 ans, consommation active d'alcool ou de médicaments altérant l'hémostase(29).

Score HAS-BLED




HAS-BLED

- ☐ Hypertension artérielle non contrôlée (PAS \geq 160mmHg).
- ☐ Anomalie fonction rénale (créatinine \geq 200 μ mol/l ou transplanatation ou dialyse).
- ☐ Anomalie fonction hépatique (maladie hépatique chronique ou cytolyse ou cholestase).
- ☐ Accident Vasculaire Cérébral (récent).
- ☐ Maladie à risque hémorragie (ulcère, néoplasie, anémie, trouble de coagulation...).
- ☐ INR instable ou élevé.
- ☐ Âge supérieur à 65 ans.
- ☐ Alcoolisme.
- ☐ Utilisation de médicaments à action antithrombotique (aspirine, AINS, héparines...).

Figure 5 : Abaque du score HAS-BLED (Source : Medicalcul)(30)

Le score CHA₂DS₂-VASc, est quant à lui utilisé pour déterminer le risque embolique d'un patient atteint d'une FA. Il comprend huit critères et peut être compris entre 0 et 9. Les données suivantes sont prises en compte : insuffisance cardiaque/ dysfonction VG, hypertension, âge \geq 75 ans, diabète, AVC/AIT ou embolie périphérique, pathologie vasculaire, âge 65-74 ans, sexe(29).

Score CHA₂DS₂-VASc



CHA₂DS₂-VASc

- ☐ Insuffisance cardiaque ou fraction d'éjection diminuée.
- ☐ Hypertension artérielle.
- ☐ Âge supérieur à 75 ans.
- ☐ Diabète.
- ☐ Antécédent d'accident vasculaire-cérébral.
- ☐ Antécédent de maladie vasculaire (artériopathie oblitérante des membres inférieurs, infarctus du myocarde...).
- ☐ Âge compris entre 65 et 74 ans.
- ☐ Femme.

Figure 6 : Abaque du score CHA₂DS₂-VASc (Source : Medicalcul)(31)

2^{ème} PARTIE : Étude observationnelle prospective : recueil et analyse des données de prescription des antiagrégants plaquettaires en post-angioplastie sur un échantillon de patients hospitalisés dans le Pôle de Médecine du CHU de Tours

A. Rappel de l'objectif

Les médicaments AAP sont des médicaments qui exposent les patients à des risques iatrogènes et notamment à un risque hémorragique élevé d'autant que leur prescription concerne des patients souvent fragilisés à la suite d'un SCA et souffrant de comorbidités importantes qui peuvent constituer des facteurs aggravants les risques. Par ailleurs, les AAP sont prescrits au long cours avec des prises de médicaments quotidiennes qui renforcent encore les risques associés à leur usage. C'est la raison pour laquelle des recommandations précises ont été formulées par les sociétés savantes qui, toutes, tendent vers un traitement individualisé et une évaluation périodiquement réitérée de la balance bénéfice risque du traitement AAP.

Dès lors, **les objectifs de ce travail** de terrain ont été :

- 1/ de recueillir les paramètres cliniques et biologiques ainsi que les informations thérapeutiques des patients ayant subi une angioplastie dans leurs antécédents, traités par AAP et hospitalisés au CHU de Tours sur une période définie ;
- 2/ d'évaluer, par confrontation aux recommandations actualisées relatives à la prescription des AAP dans ce contexte physiopathologique, le degré de juste prescription des AAP ;
- 3/ de proposer un outil destiné aux professionnels de santé et visant à sécuriser la prescription et la dispensation de ces médicaments.

B. Matériels et méthodes

1) Type d'étude

Nous avons mené une étude de type **observationnelle prospective** dans le pôle de Médecine adulte du CHU de Tours entre le 06/01/2019 et le 31/05/2019.

2) Outils de recherche utilisés

Les données cliniques, biologiques et les informations sur les traitements médicamenteux ont été collectées dans les « dossiers patients partagés » (DPP) du CHU de Tours (Millénium Cerner, Dakota, USA) de patients ayant bénéficié, avec leur accord, de la conciliation médicamenteuse à l'entrée, activité permettant de récupérer l'ensemble des données sur les traitements en cours. Les médicaments recherchés lors de la conciliation médicamenteuse étaient ceux à risque d'interaction avec les AAP à savoir les ACO et les IPP.

Les données thérapeutiques ont été analysées avec l'aide des logiciels Pharma® (Computer Engineering, Paris, France) pour les analyses de prescription et de l'application Vidal® pour compléter la recherche des interactions médicamenteuses.

Les niveaux de risques thrombotiques et hémorragiques individuels des patients ont été estimés à partir des scores suivants : DAPT et Precise- DAPT (cf Annexe 3 – tableau comparatif des scores P-DAPT et DAPT) pour les patients sous DAAP. De plus, les score CHA₂DS₂-VASc et HAS BLED ont également été utilisés, notamment dans le cas de patient traités sous trithérapie DAAP + ACO pour une FA.

3) Critères de choix des patients

Les patients inclus dans l'étude ont été hospitalisés au CHU entre le **01/01/2019** et le **31/05/2019**.

Les conciliations d'entrée et de sortie des patients hospitalisés au CHU dans le pôle Médecine, consignées par la pharmacie dans le DPP, nous ont permis de récupérer les informations exhaustives sur les traitements chroniques habituels ou récents et notamment d'identifier dans un 1^{er} temps les **patients traités par AAP** soit en monothérapie ou en DAAP. La consultation des informations médicales de ces patients nous a permis dans un second temps d'identifier les patients pour lesquels une **angioplastie** récente ou non figurait dans les antécédents médicaux et ainsi de constituer la file des patients pour notre étude pour laquelle le nombre cible a été fixé arbitrairement à 30.

Le recueil des données cliniques, biologiques et thérapeutiques (voir 4.) individuelles nous ont permis de définir pour chaque patient inclus dans l'étude si les prescriptions des AAP en cours - de la main des cardiologues ou des médecins traitants des patients – respectaient les recommandations de bon usage des AAP les plus récentes.

4) Données recueillies pour chaque patient inclus dans l'étude

Données <u>cliniques</u> (source DPP)	-poids -âge des patients
Données <u>biologiques</u> (source DPP)	-débit de filtration glomérulaire -clairance de la créatinine -hémoglobine -numération leucocytaire.
Données <u>thérapeutiques</u> (source conciliation médicamenteuse)	-tous les traitements chroniques en cours chez les patients inclus dans l'étude et pouvant entraîner des interactions à risque : soit de perte d'efficacité ; soit d'augmentation du risque hémorragique avec les AAP

Tableau I : Description des données recueillies pour chaque patient inclus dans l'étude

C. Résultats

1) Paramètres de base des patients inclus dans l'étude

Répondant aux différents critères d'inclusion vus en partie 2 B.3, 30 patients ont été inclus dans l'étude.

Au sein de notre échantillon (N= 30), on compte 8 femmes (27%) et 22 hommes (73%). Concernant l'âge moyen, ce dernier s'élève à 77,2 ans ($\pm 11,74$) avec des patients âgés de 56 à 96 ans.

2) Motifs d'hospitalisation dans le pôle Médecine des patients inclus dans l'étude

Dans cette étude, les 30 patients inclus ont été hospitalisés dans le Pôle Médecine pour différents motifs, détaillés dans la figure 7.

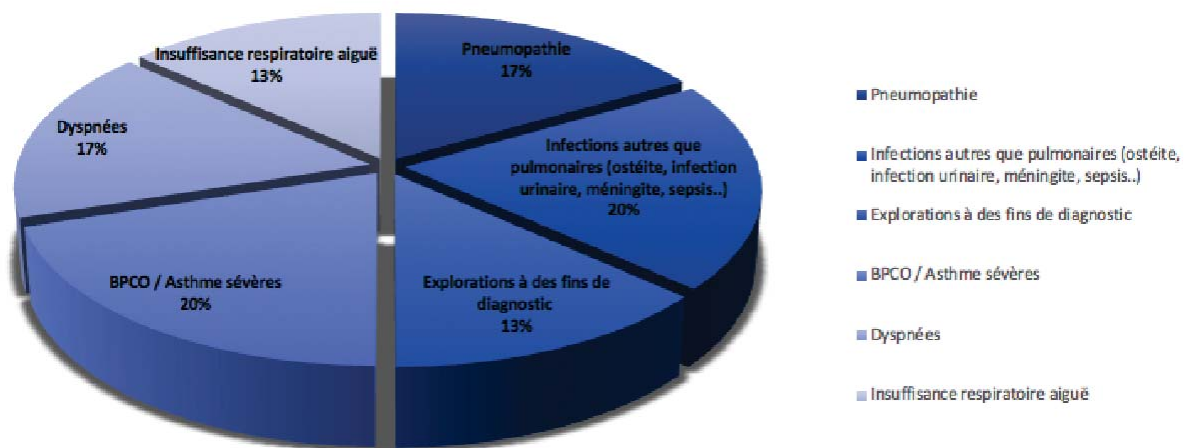


Figure 7 : Description des motifs d'hospitalisation des patients inclus dans l'étude (n =30)

3) Les prescriptions des antiagrégants plaquettaires observées chez les patients inclus dans l'étude : bon usage ou mésusage ?

3.1 Indications :

Les indications thérapeutiques à l'origine de la prescription des AAP chez les patients inclus dans l'étude sont décrites par la figure 8.

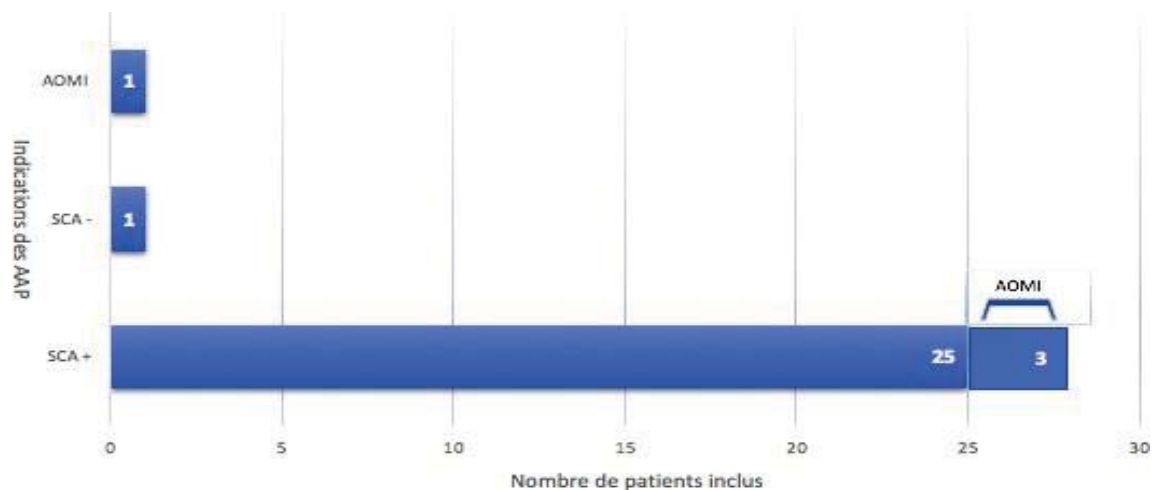


Figure 8 : Indications des AAP chez les patients de l'étude (n=30)

Ainsi dans cette étude sur les 30 patients inclus, on en retrouve 28 (94%) stentés après un SCA ST+, dont 3 sont également traités par AAP pour une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI). Seulement 1 patient a été stenté suite à un SCA ST- et 1 patient était traité par AAP pour la prise en charge de son AOMI exclusivement.

3.2 Description des traitements AAP chez les patients inclus :

3.2.1 SAAP/ DAAP

Comme vu précédemment, l'un des critères d'inclusion de cette étude est le fait que le patient suive un traitement AAP ; que ce soit en monothérapie ou bien en DAAP.

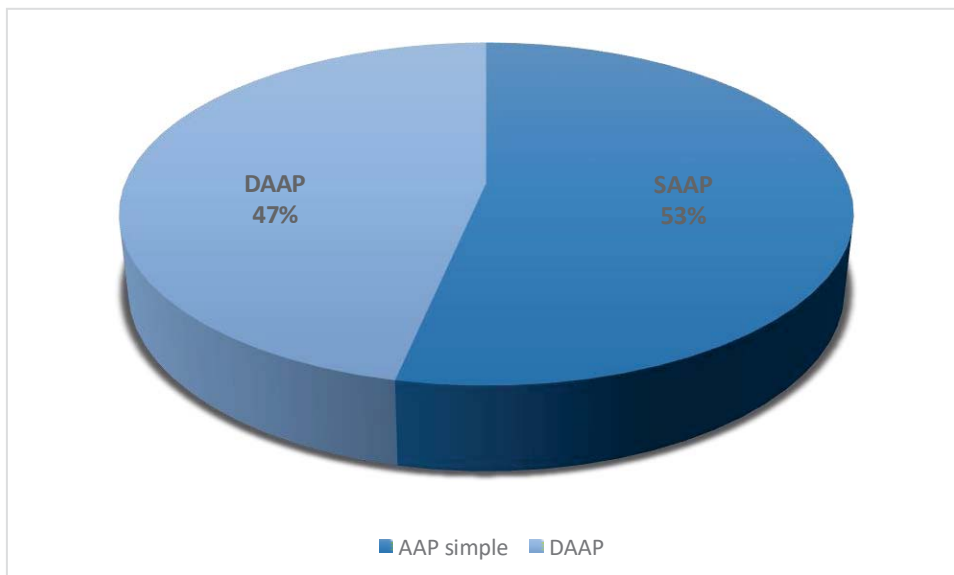


Figure 9 : Répartition des SAAP et DAAP parmi les patients inclus dans l'étude

Ainsi, dans cette étude regroupant 30 patients, 16 d'entre eux reçoivent un seul AAP soit 53% des patients tandis que 14 patients reçoivent une DAAP soit 47% (voir Figure 9)

3.2.2 Molécules AAP prescrites chez les patients de l'étude

AAP en monothérapie

	Effectifs (n = 16)
Kardegic®	13 (81%)
Clopidogrel	3 (19%)

DAAP

	Effectif (n=14)
Kardegic® + clopidogrel	10 (71%)
Kardegic® + ticagrelor	4 (29%)

Tableau II : Description des traitements AAP chez les patients inclus dans l'étude

Toutes les informations relatives aux traitements par AAP en place chez les patients inclus dans l'étude sont résumées dans le tableau II.

3.3 Traitement détaillé des ACO :

Une attention toute particulière a été portée aux patients traités par ACO en plus du traitement par AAP. Les risques hémorragiques importants induits par cette combinaison requièrent un suivi précis des patients concernés pour respecter les recommandations en la matière.

Sur les 16 patients traités par une SAAP, 6 étaient également traités avec un ACO tandis que chez les 14 patients traités par une DAAP, 1 patient recevait aussi un ACO. Ainsi, sur les 30 patients inclus dans l'étude, 7 (23%) d'entre eux étaient traités simultanément par AAP et ACO.

SAAP associée à ACO

	Effectif (n=6)	ACO prescrit
AOD	5 (83%)	Rivaroxaban → 3 patients Apixaban → 2 patients
AVK	1 (17%)	Warfarine → 1 patient

DAAP associée à ACO

	Population (n=1)	ACO prescrit
AOD	1 (100%)	Rivaroxaban → 1 patient

Tableau III : Répartition des associations AAP-ACO au sein de notre étude

Toutes les informations relatives aux traitements par ACO en place chez les patients inclus dans l'étude sont résumées dans le tableau III.

Au global, ce sont 7 (23%) des patients de notre étude qui reçoivent 1 ou 2 APP en combinaison avec un ACO.

A noter que parmi ces 7 patients sur les 30 patients inclus dans notre étude, 6 d'entre eux étaient traités par AOD tandis qu'un seul recevait un AVK, et un seul de ces 7 patients combinait une DAAP avec un ACO et plus précisément avec le rivaroxaban.

4) Mesure des niveaux de risque individuels des patients de l'étude

4.1 Détermination du score d'évaluation des niveaux du risque thrombotique et hémorragique des patients inclus dans l'étude :

A noter que pour ces 2 scores (P-DAPT et DAPT), seuls les patients sous DAAP sont pris en compte. Ainsi, les résultats qui vont suivre ne concernent donc que 14 patients sur les 30 patients de départ inclus dans l'étude.

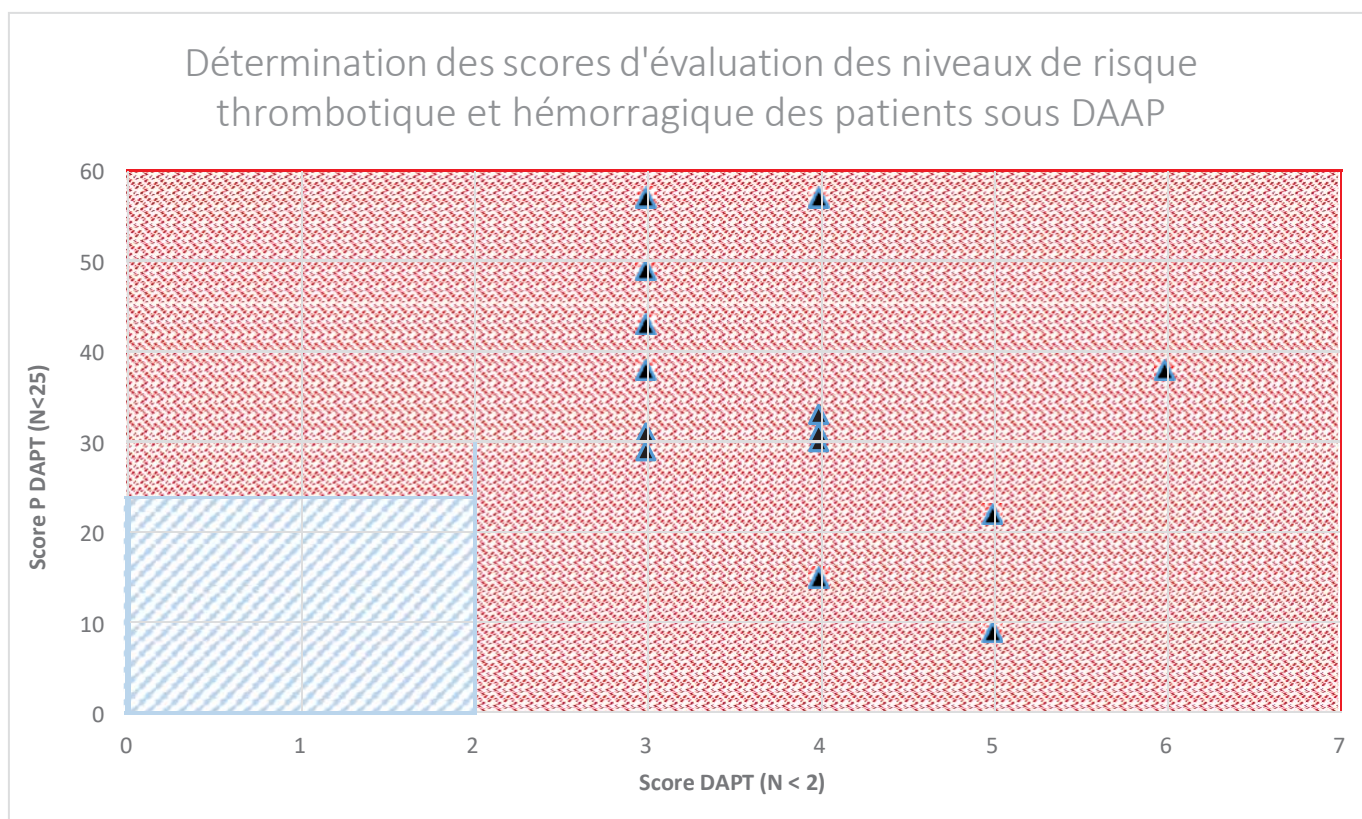


Figure 10 : Distribution des patients inclus dans l'étude en fonction de leurs scores DAPT (en abscisse) et Precise-DAPT (en ordonnée)

Parmi les 14 patients traités par DAAP, 11 patients ont un score P-DAPT > 25 tandis que la totalité a un score DAPT > 2 (voir Figure 10). Pour mémoire, le score P DAPT établit un niveau de risque hémorragique élevé lorsque supérieur à 25 et le score DAPT un niveau de risque thrombotique élevé lorsqu'au-delà de 2.

Nos données montrent que 6 des patients sous DAAP obtiennent un score de P-DAPT situé entre 30 et 50 (P-DAPT moyen = $34,43 \pm 14,1$) tandis que tous les patients (n=14) ont un score DAPT entre 2 et 4 (DAPT moyen = $3,86 \pm 0,95$).

Au travers de notre étude, nous pouvons voir que parmi notre échantillon ; aucun des patients traités par DAAP ont un score DAPT < 2 et un score P-DAPT < 25 (zone bleue hachurée sur la figure 10)

4.2 Durées des traitements AAP et scores de risque individuels :

Les données exploitées pour cette étude ont été extraites des dossiers patients entre le 01/01/2019 et le 31/05/2019 et il apparaît que parmi les 14 patients sous DAAP, 6 d'entre eux soit 43 % ne respectaient pas les recommandations de l'ESC vu dans la 1^{ère} partie de cette thèse concernant la durée de traitement des AAP (voir Figure 11).

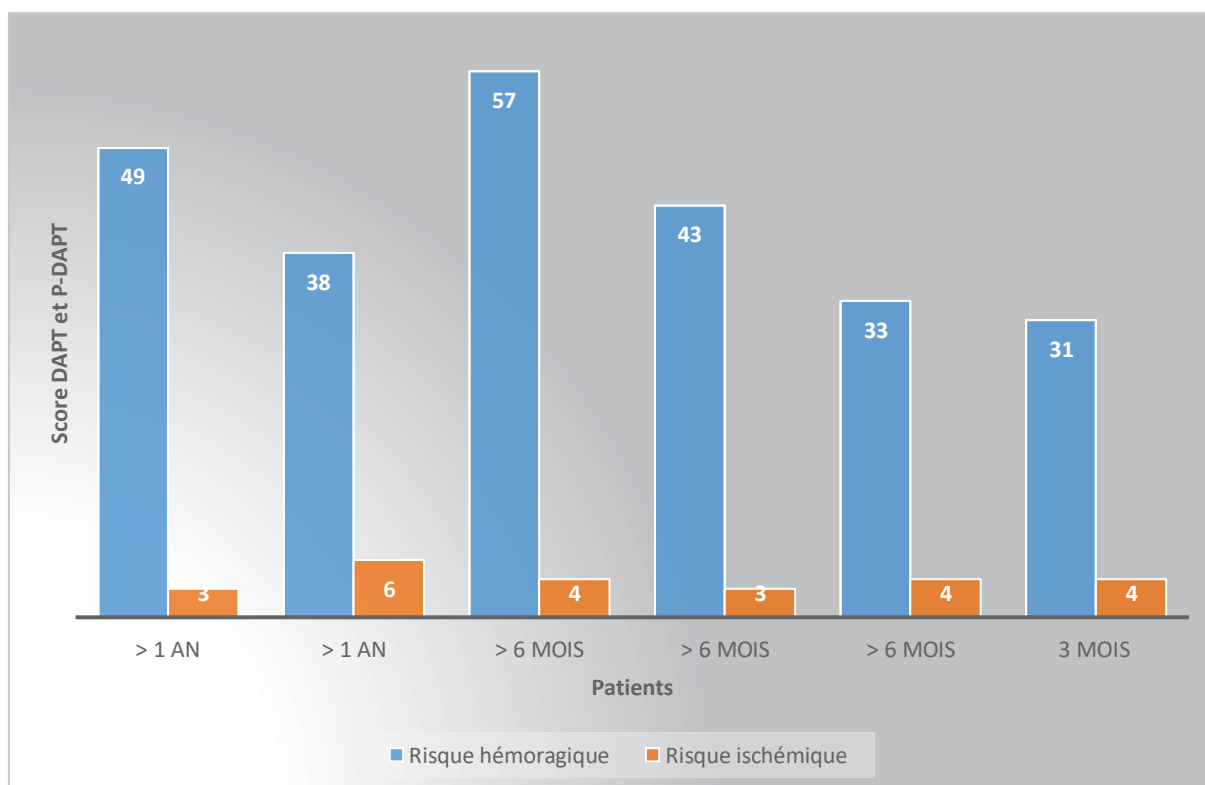


Figure 11: Valeurs des score P-DAPT et DAPT individuels des 7 patients pour lesquels la durée de la prescription de la DAAP ne respectait pas les recommandations.

4.2.1 Cas d'une bithérapie par DAAP

D'après les recommandations de l'ESC : « la durée adéquate de la DAAP après un SCA est fixée à 12 mois. Néanmoins, la prescription peut être restreinte à 6 mois (voire 3 mois) en cas de fort risque hémorragique, ou peut encore être prolongée au-delà de 12 mois si le patient tolère bien la DAAP et s'il reste à haut risque ischémique. Donc la durée de la DAAP doit être adaptée à chaque patient et réévaluée régulièrement selon la balance risque hémorragique / risque thrombotique estimée, grâce à des scores spécifiques »

Nous avons constaté que chez les 6 patients ne respectant pas les recommandations de l'ESC, 5 d'entre eux sont sous DAAP depuis plus de 6 mois malgré un risque hémorragique important. En effet, comme nous pouvons le voir sur la figure 11, les 3 patients ayant respectivement un score P-DAPT de 57 et un score DAPT de 4 autrement dit un RH/Ri : 57/4 ; RH/Ri : 43/3 et RH/Ri : 33/4 étaient, au moment de l'analyse des résultats, sous DAAP depuis plus de 6 mois malgré un risque hémorragique élevé. De plus, les 2 patients ayant un RH/Ri à 49/3 et celui avec un RH/Ri à 38/6 ont quant à eux une durée de traitement supérieur à 1 an soit supérieur à 12 mois ce qui est non conforme aux recommandations du fait du risque hémorragique important chez ces patients. (Voir explication dans la discussion)

4.2.2 Cas d'une trithérapie par DAAP + ACO

Selon l'ESC au sujet de la posologie de cette trithérapie : « *lorsque le rivaroxaban est utilisé en association à l'aspirine et/ou au clopidogrel, le rivaroxaban à la dose de 15 mg 1 fois par jour peut être utilisé plutôt que 20 mg 1 fois par jour (IIb, B)* »(32).

Selon l'ESC au sujet de la durée de traitement de cette trithérapie : « *chez les patients avec une trithérapie (DAAP + ACO) donc à haut risque hémorragique, la DAAP doit être la plus courte possible (1 mois) puis adaptée à l'aide des scores de risque pour un maximum de 6 mois en cas de SCA chez un patient à fort risque ischémique* »

- ➔ *Si le risque ischémique est supérieur au risque hémorragique on associera la DAAP (aspirine 75 mg et clopidogrel 75 mg) à l'ACO pendant 6 mois dans le cas de SCA puis poursuite avec un AAP (aspirine ou clopidogrel 75 mg) + un ACO jusqu'à 12 mois puis ACO seul.*
- ➔ *Si le risque ischémique est inférieur au risque hémorragique on associera la DAAP à l'ACO pendant 1 mois puis 1 AAP (AAS 75 mg ou clopidogrel 75 mg) + ACO jusqu'à 1 an puis ACO seul.*

Le patient ayant un RH/Ri à 31/4 et traité pour une FA était sous DAAP + 1 ACO pendant 3 mois puis ACO seul (avec rivaroxaban 20 mg). Ainsi, un problème de posologie pour le rivaroxaban se pose (20 mg prescrit alors que les recommandations préconisent 15 mg). Donc, nous pouvons dire que ce patient ne respecte pas les recommandations.

Concernant sa durée de traitement le problème suivant se pose : le score P-DAPT (31) > 25 et le score DAPT (4) > 2. Ainsi, le score ischémique et le score hémorragique sont tous les 2 importants. Or, la durée de traitement selon les recommandations de 2017 dépend du risque prédominant entre le RH et le Ri. On retrouve ici la notion de balance entre les 2 risques. A l'aide des scores HAS-BLED et CHA₂DS₂-VASc, nous pouvons dire que ce patient n'aurait pas dû avoir un traitement par DAAP > 1 mois (Voir explication dans la discussion).

Ainsi, au total les prescriptions des traitements AAP de 6 (20%) des 30 patients inclus dans l'étude ne respectaient pas les recommandations de l'ESC.

5) Interactions médicamenteuses à risque avec les AAP (hors ACO)

En dehors des interactions à risque hémorragique entre les AAP et les ACO évoquées ci-avant et objet de recommandations spécifiques, d'autres associations médicamenteuses potentiellement à risque ont été recherchées dans les prescriptions des patients de l'étude et notamment celles concernant le ticagrelor dont la prescription avec des inducteurs puissants du cytochrome P450 3A4 (rifampicine, dexaméthasone, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital) est contre-indiquée. Aucun patient de l'étude n'était traité par l'un des médicaments précités.

Cependant, une perte d'efficacité des AAP avec les IPP est connue et concerne en particulier l'association entre le clopidogrel et l'(és)oméprazole. Cette association est particulièrement déconseillée(19).

Au travers de l'analyse de nos résultats, nous pouvons voir que sur les 30 patients inclus dans l'étude, 9 d'entre eux soit 30% prennent en plus de leur AAP un IPP.

Parmi les 13 patients sous clopidogrel, dans notre étude, il est à noter que 3 d'entre eux étaient effectivement traités en parallèle par (es)oméprazole.

Ainsi, grâce à l'analyse de nos données nous pouvons dire que sur les 30 patients de l'étude, 24 ont une prescription des AAP conforme aux recommandations vis-à-vis des SAAP ou DAAP, c'est-à-dire justifiée du point de vue de la durée du traitement et par les scores de risque. Cependant, la recherche d'interactions médicamenteuses à risque n'a permis d'identifier que 3 situations à problèmes, soit les cas d'association du clopidogrel avec l'ésoméprazole. Par ailleurs, aucune contre-indication vis-à-vis des paramètres cliniques (poids, âge) et biologique (fonction rénale) n'a été retrouvé dans notre échantillon de population.

D. Discussion

Pour mémoire, cette étude avait pour objectif principal de recueillir des données cliniques, biologiques et thérapeutiques de patients ayant subi une angioplastie et traités par AAP en monothérapie ou bithérapie pour in fine nous assurer de la bonne utilisation des AAP dans ce contexte.

Pour cela nous avons vérifié si la prescription de ces derniers était bien en adéquation avec les recommandations les plus récentes, c'est-à-dire si la durée des traitements AAP était bien respectée par rapport à la date de pose d'un ou plusieurs stents et de l'absence d'interactions à risque et de contre-indications à l'état physiopathologique du patient.

L'une des premières observations a concerné le nombre important de patients ayant des scores P-DAPT et DAPT élevés. Pour mémoire, seuls les patients sous DAAP sont pris en compte pour le calcul de ces 2 scores, soit près d'un patient sur 2 dans notre étude (14/30).

Ainsi, nous avons constaté que 11 patients sur les 14 (78,6%) sous DAAP avaient un score P-DAPT > 25 et la totalité d'entre eux, un score DAPT > 2.

La valeur moyenne calculée pour le score de P-DAPT était de 34,43 (risque hémorragique considéré élevé si >25) tandis que la valeur moyenne du score de DAPT pour les patients de notre étude était de 3,86 (risque thrombotique considéré élevé si >2). En effet, une majorité des patients sous DAAP dans notre échantillon de population présentait ce double risque sur la base duquel une individualisation de la prise en charge thérapeutique de ces risques s'imposait. Dès lors, nous nous sommes alors interrogés sur la confrontation de ces 2 scores et sur l'attitude qu'il convient d'adopter vis-à-vis des traitements AAP lorsque le patient encoure à la fois un risque ischémique et un risque hémorragique.

Disposant des résultats des 2 scores pour nos patients, nous avons remarqué de prime abord que le risque hémorragique par rapport au risque ischémique semble avoir été moins pris en considération par les prescripteurs. En effet 6 patients sur les 14 traités par DAAP (42,9%) obtiennent un score de P-DAPT très supérieur à 25 (entre 30 et 50) et un score DAPT entre 2 et 4 pour l'intégralité des 14 patients traités par DAAP. Il est donc important de souligner que malgré l'exposition à un risque accru d'hémorragies ou d'ischémies, la durée recommandée de traitement par DAAP ne respecte pas toujours les dernières recommandations.

Pour bien comprendre le sens de ces scores et les exploiter, il faut prendre en compte les niveaux de risque hémorragique associés aux valeurs obtenues comme suit (27) :

- P-DAPT <11 : risque hémorragique très faible (risque accident hémorragique majeur : 0,65%)
- 12<P-DAPT<19 : risque faible (0,7%)
- 20<P-DAPT<25 : risque modéré (1,2%)
- P-DAPT >25 : Risque élevé (2%).

D'après les recommandations de l'ESC éditées en 2017: « *la durée adéquate de la DAAP après un SCA est fixée à 12 mois. Néanmoins, la prescription peut être restreinte à 6 mois (voire 3 mois) en cas de fort risque hémorragique, ou peut encore être prolongée au-delà de 12 mois si le patient tolère bien la DAAP et s'il reste à haut risque ischémique* » (voir Fig.12).

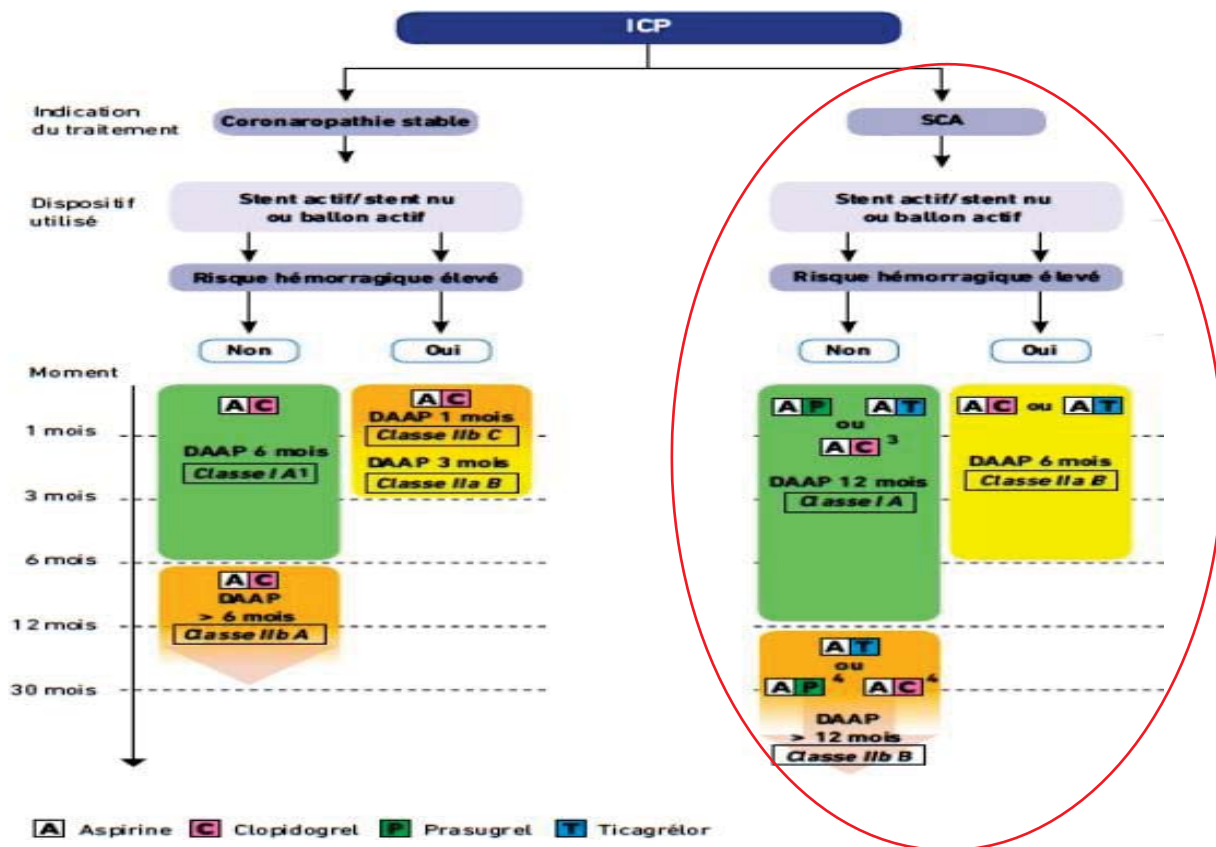


Figure 12 : Recommandations concernant la DAAP seule dans le cas d'une ICP selon l'ESC(32)

Ainsi, d'après les recommandations de l'ESC de 2017 pour déterminer la durée de traitement par DAAP dans le cas d'une ICP, on regarde en premier lieu si le patient présente un risque hémorragique. Si c'est le cas, automatiquement son traitement par DAAP sera court (6 mois). Si ce n'est pas le cas, son traitement par DAAP pourra être prolongé à condition de faire partie des recommandations des classes IIb (A, B, C) des recommandations (voir Annexe 4 – Définitions des classes et niveaux de preuves des recommandations). Les recommandations IIb A, B, C correspondent aux cas où la DAAP peut être prolongée lorsqu'il y a un risque ischémique mais sans risque hémorragique associé. Ainsi, d'après ces recommandations, la DAAP ne peut être prolongée au-delà des 6 mois qu'en cas de risque ischémique SANS risque hémorragique. La lecture de ces recommandations permet de dire que les traitements AAP de 5 de nos patients de l'étude sont non conformes car ils sont sous DAAP depuis plus de 6 mois malgré un risque hémorragique avéré (score P-DAPT >25).

En pratique, la DAAP visant à prévenir le risque ischémique ne devrait être prolongée au-delà de 6 mois uniquement lorsque le score P-DAPT est < 25(33).

Cependant, la prolongation d'une DAAP au-delà de 1 an reste une décision au cas par cas(32).

Chez les patients sous DAAP (sans ACO), nous pouvons cependant prendre l'exemple de deux des patients de l'étude pour lesquels les recommandations de l'ESC étaient suivies : un patient avec un rapport RH/Ri à 15/4 a été sous DAAP pendant 1 an puis est passé à un ACO seul. Son

risque hémorragique étant considéré comme faible ($12 < P-DAPT < 19$), il est donc justifié de prendre en compte le risque ischémique (cf figure 12). Le Ri étant élevé, une prolongation de traitement sous DAAP pendant 1 an paraît parfaitement justifiée.

Un autre exemple de patient pour lequel une durée de traitement par AAP supérieure à 12 mois peut être justifiée est celui de notre patient ayant un RH/Ri de 22/5. En effet, nous avons pu voir que ce dernier était, au moment de l'analyse des données, sous DAAP depuis plus de 2 ans. Cependant, conformément aux recommandations, une prolongation de traitement par DAAP au-delà de 12 mois est possible si le patient tolère bien la DAAP et s'il reste à haut risque ischémique. Ici le risque hémorragique du patient est faible tandis que son risque ischémique est élevé. La prolongation du traitement AAP au-delà > 12 mois est donc bien justifiée dans ce cas.

Concernant la **trithérapie par DAAP + ACO** :

A travers l'analyse de nos résultats, nous avons pu voir que sur les 30 patients inclus dans l'étude, 7 (23%) d'entre eux associent leur AAP à un ACO dont 1 patient recevant une DAAP.

La prescription concomitante d'une DAAP et d'un ACO est plus particulièrement retrouvée chez des patients atteints de FA et ayant fait un SCA.

Cette association induit un sur-risque hémorragique, selon les scores de risque calculés, qui serait en faveur d'une réduction de la durée de traitement.

La prescription du patient de l'étude sous trithérapie ACO + DAAP et ayant un RH/Ri de 31/4 ne respectait pas ces recommandations. En effet, ce patient anticoagulé pour une FA a été traité par DAAP + 1 ACO (rivaroxaban 20 mg/j) pendant **3 mois** puis sous ACO seul.

La question de l'adaptation de posologie (20 mg au lieu de 15 mg) mais également de la durée chez ce patient dont les scores P-DAPT et DAPT sont respectivement de 31 et de 4 doivent être posées.

Dans ce contexte et malgré les recommandations de 2017, la durée de la DAAP chez un patient traité en chronique par AOD est un point sensible, qui n'a pas été résolu parfaitement. Ainsi, étant donné que les scores DAPT et P-DAPT ne donnent pas une ligne de conduite claire, nous les avons confrontés aux scores CHA₂DS₂-VAsC et HAS-BLED préconisés par **l'ESC en 2016** pour l'évaluation des risques hémorragiques et thrombotiques dans le contexte de la FA non valvulaire (voir Fig.13)

O anticoagulation orale; A aspirine 75-100 mg/jour; C clopidogrel 75 mg/jour.

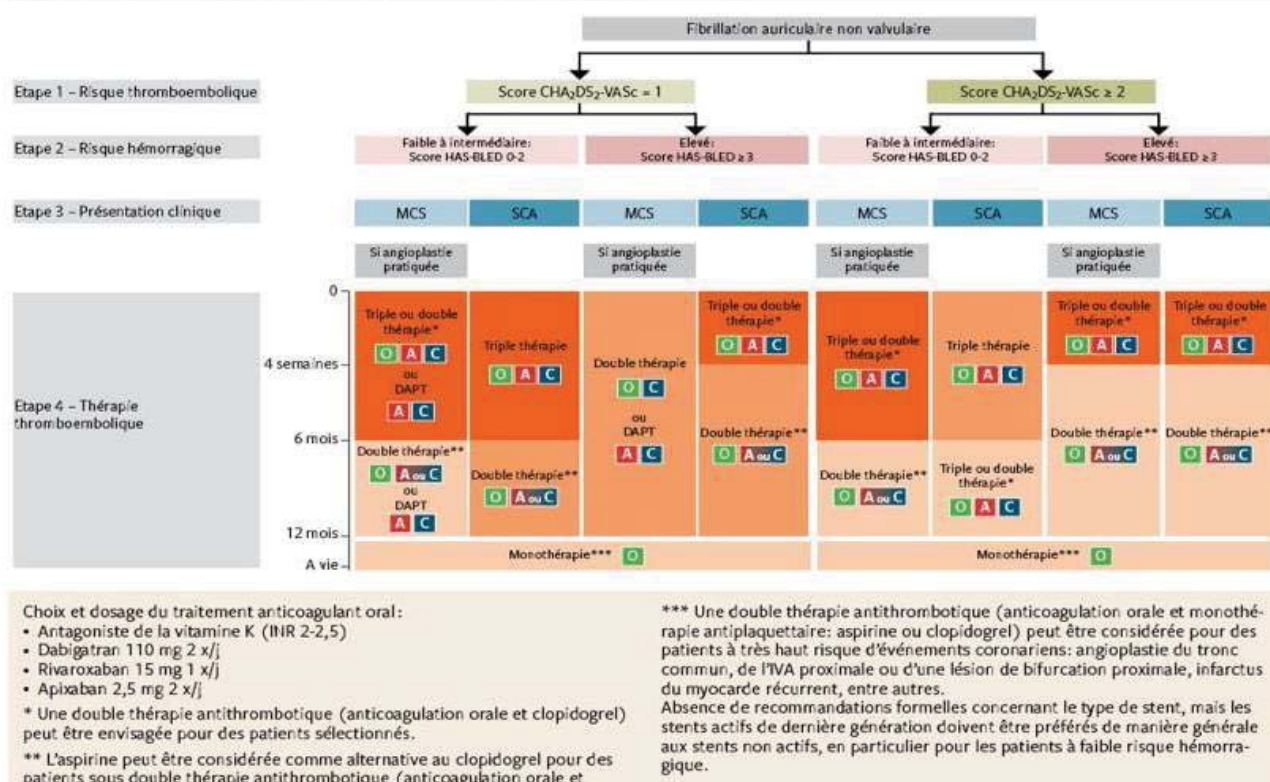


Figure 13 : Stratégie thérapeutique de la FA en fonction des score CHA₂DS₂-VASC et HAS BLED d'après l'ESC (29)

Ainsi, dans l'hypothèse où le prescripteur aurait utilisé les scores CHA₂DS₂-VASC et HAS BLED plutôt que DAPT et P-DAPT, nous avons calculé ces 2 scores pour le patient sous ACO+DAAP ayant un RH/Ri de 31/4 :

- HAS BLED : 4 points (> 65 ans + HTA + OH + prédisposition aux saignements)
- CHA₂DS₂-VASC : 3 points (HTA + IDM + AGE 65-74 ans)

Ainsi, selon les recommandations de l'ESC de 2016, ce patient qui pour mémoire a été traité pendant 3 mois par ACO + DAAP puis par ACO seul aurait dû théoriquement recevoir ACO + DAAP durant 1 mois puis sous ACO + SAAP durant 11 mois et enfin sous ACO. Aucune justification clinique (épisode hémorragique ; intolérance aux AAP) n'a été retrouvée dans le dossier de ce patient pouvant justifier la stratégie thérapeutique appliquée.

Cependant, il a été constaté lors de cette étude que la majorité des patients (23 sur 30) bénéficiait d'une prescription d'APP en général de la main d'un cardiologue qui respectait les recommandations.

Pour les autres dont la prise en charge ne respecte pas ces règles, nous avons observé :

- un non-respect de la durée de la DAAP pour 6 patients ;

- une interaction à risque de perte d'efficacité de l'effet AAP pour 3 patients (clopidogrel +esomeprazole).

A propos des risques d'interaction faisant intervenir les AAP, l'administration de ce type de médicament souvent associé à des ACO, représente un risque d'hémorragie notamment d'origine digestive important face auquel les prescripteurs associent souvent un IPP même en l'absence d'antécédents d'hémorragie digestive.

Dès 2007, l'Afssaps déconseillait l'association d'un IPP avec l'AAS à faible dose (<300mg/j) en raison de l'absence de bénéfice clinique prouvé. Cependant, l'association AAP-IPP est recommandée en pratique clinique mais seulement chez les patients traités par DAAP(35).

Parmi les patients sous DAAP (n=14) et sous SAAP (n=16) inclus dans l'étude, 9 sont traités par IPP et chez 3 d'entre eux l'association clopidogrel-esoméprazole a été retrouvée, laquelle est associée à une diminution de l'efficacité du clopidogrel en cas d'association à un IPP et plus précisément avec l'oméprazole et l'ésooméprazole(36).

Il s'agit cependant d'une interaction médicamenteuse facile à gérer dans la mesure où les autres IPP et tout particulièrement le pantoprazole, peuvent remplacer l'(es)oméprazole avec une efficacité thérapeutique équivalente et un risque d'interaction plus faible(19).

Pour mémoire, l'un des critères d'inclusion des patients dans notre étude est le fait que le patient doit impérativement avoir subi une angioplastie. Dans l'échantillon de population étudié, nous n'avons pas observé une grande diversité d'AAP au sein de notre étude. En effet, aucun patient n'était sous prasugrel et très peu traités par ticagrélor en chronique, supportant l'idée que ces molécules sont très peu prescrites en dehors de la phase aiguë du SCA probablement en raison des risques d'interaction ou des CI notamment avec le prasugrel ou bien encore à cause du sur-risque hémorragique induit par le ticagrélor et rapporté notamment dans les études TRINON et PLATO(32).

Limites de l'étude

Tout d'abord, une des limites de cette étude est liée à la source des données elles-mêmes soit le **DPP**. Les informations précieuses pour la prise en charge et le suivi des patients hospitalisés sont parfois entachées de contradictions et celles issues de la conciliation médicamenteuse peuvent également s'avérer défaillantes lorsque le nombre de sources consultées était trop faible.

Des discordances pour certains patients nous ont contraint à les exclure de l'étude. Or, chaque information relative à l'état du patient et à sa prise en charge par le CHU était importante pour fiabiliser le recueil des informations thérapeutiques et la chronologie des traitements puisque les nouvelles recommandations demandent une approche individuelle du patient. Ces difficultés expliquent pour l'essentiel la faible taille de l'échantillon de population étudié.

La balance entre risque ischémique et risque hémorragique évaluée à l'aide des score DAPT et P-DAPT demeure encore un outil imprécis et controversé dans sa mise en œuvre par les prescripteurs, ce qui complique le choix de prescription de la DAAP qui dépend encore souvent de l'expérience et des préférences du prescripteur.

Enfin, il faut noter que ce travail de thèse a accordé un crédit très important aux recommandations émanant de la société européenne de cardiologie (ESC). Cette société savante souvent pointée du doigt pour ses liens privilégiés avec l'industrie pharmaceutique, demeure une référence à laquelle se réfère nombre de spécialistes de la discipline. Les mises à jour périodiques des recommandations basées sur des études publiées dans des revues de haut niveau scientifique avec comité de lecture permettent aux spécialistes de bénéficier de préconisations utiles pour leur pratique au quotidien.

Recommandations de bon usage des AAP

L'un des principaux objectifs de cette étude était d'améliorer la prise en charge des patients ayant bénéficiés d'une angioplastie et potentiellement à risque de développer un accident hémorragique et/ou ischémique grave lié à un mésusage des traitements AAP.

La prescription de ces traitements chez des patients souvent fragiles et avec de nombreuses comorbidités nous fait nous interroger sur le respect ou non-respect des recommandations de l'ESC.

Les recommandations concernant le traitement AAP à adopter dans les suites d'un SCA évoluent régulièrement et requièrent de la part des professionnels de santé i.e. cardiologues, médecins généralistes et pharmaciens la mise à jour périodique de leurs connaissances dans le domaine.

Les médecins généralistes et les pharmaciens d'officine sont en 1^{ère} ligne dans le suivi des patients souffrant de pathologies chroniques et ils peuvent être en difficulté dans la represcription et la dispensation de médicaments à risque tels que les AAP. Le pharmacien d'officine notamment doit jouer un rôle central dans le suivi de ces patients et non seulement dans la détection et la gestion des interactions médicamenteuses mais aussi dans le contrôle de la durée du ou des traitements AAP en lien avec le spécialiste et le médecin traitant du patient.

En effet, une étude française publiée en 2004 a rapporté que la prescription de traitements potentiellement inappropriés est très fréquente en médecine de ville : chez environ 45 000 patients de plus de 65 ans traités en ambulatoire, 38,7% d'entre eux recevaient au moins un médicament inapproprié(37).

Le suivi post hospitalisation est un point très important : si le cardiologue ou le médecin traitant décide de maintenir ou de suspendre une DAAP en dehors des recommandations les plus récentes, est-ce que sa décision repose bien sur le suivi précis du patient. Par exemple, si la DAAP est prescrite pour 3, 6 ou 12 mois, est-ce que la prescription est bien re-évaluée à 3, 6 ou 12 mois ou bien est ce que la prescription est juste maintenue (voire renouvelée par le médecin traitant) parce que le cas n'a pas été re-évalué par le spécialiste.

Évaluer la mise à jour des connaissances des médecins aussi bien à l'hôpital qu'en ville et faciliter la diffusion des recommandations de bonne pratique semble un élément fondamental pour sécuriser la prise en charge de ces patients.

Cette étude aura permis de souligner l'importance des scores de risques et notamment Precise DAPT et DAPT. En effet la majorité des patients inclus étaient exposés à un risque hémorragique très élevé mais aussi à un risque ischémique élevé.

Améliorer l'information entre professionnels de santé permettrait d'optimiser la prise en charge des patients sous AAP (ou AAP + ACO) afin de diminuer les risques hémorragiques et ischémiques et pourrait permettre d'interrompre de façon plus précoce certaines associations inutiles tout en respectant les recommandations.

Ainsi, en améliorant les connaissances de nos praticiens, cela limiterait le risque d'accidents iatrogènes chez des patients à haut risque cardiovasculaire

Conclusion

L'IDM est une pathologie fréquemment rencontrée dans la population âgée. L'évolution à court et long termes est souvent grave. Sa prévention, comportant la correction des FdRCV, est indispensable. La précocité du diagnostic, la gravité immédiate de la pathologie et le choix thérapeutique en conditionnent l'évolution. Le respect des recommandations permet d'améliorer le pronostic des patients âgés.

Rappelons que chez le patient avec un SCA et ayant bénéficié d'une angioplastie, les AAP restent indispensables pour prévenir la récurrence et notamment la formation d'un thrombus au niveau du stent. Ce sont des traitements « à risque », utilisés chez une population « à risque » néanmoins efficaces s'ils sont utilisés à bon escient. Il nous paraît fondamental que tous les praticiens s'aident des outils à disposition afin d'offrir le meilleur traitement possible au patient.

Dans ce but, ce travail de thèse décrit les différences entre les anciennes et les nouvelles recommandations, à respecter les bonnes pratiques d'utilisation des AAP associés ou non à un ACO en post- SCA. Un récapitulatif des recommandations et des fiches de bon usage des AAP à l'attention des professionnels de santé sont proposés en annexe de ce travail.

Bibliographie

1. Haute autorité de santé. épidémiologie et introduction de l'infarctus du myocarde [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_532116/fr/infarctus-du-myocarde
2. Haute autorité de santé. Mortalité post idm [Internet]. [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_765385/fr/infarctus-du-myocarde-la-prise-en-charge-peut-encore-etre-amelioree
3. Commission nationale d'évaluation des dispositifs médicaux et des technologies de santé (. endoprothèses coronaires [Internet]. Haute autorité de santé; 2018 [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2018-05/rapports_devaluation_endoprotheses_stents_coronaires_2018-05-18_16-37-11_73.pdf
4. benque bruno. Les stents actifs [Internet]. THEMA RADIOLOGIE; 2017 [cité 8 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.thema-radiologie.fr/actualites/1656/hightech-2017-les-stents-actifs-arrivent-a-maturite.html>
5. Santé publique france. Infarctus du myocarde [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/maladies-et-traumatismes/maladies-cardiovasculaires-et-accident-vasculaire-cerebral/infarctus-du-myocarde/donnees/#tabs>
6. Institut pasteur de lille. Les maladies cardiovasculaires [Internet]. [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.pasteur-lille.fr/actualites/dossier-du-mois/insuffisance-cardiaque/insuffisance-cardiaqueinfographie-maladies-cardiovasculaires/>
7. observatoire régional de la santé de Midi-pyrénées. Synthèse état de santé [Internet]. 2009 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.orsmip.org/tlc/bilans/SyntheseEtatDeSante2009.pdf>
8. Danchin N, Coste P, Ferrières J, Steg PG, Cottin Y, Blanchard D, et al. Comparison of thrombolysis followed by broad use of percutaneous coronary intervention with primary percutaneous coronary intervention for ST-segment-elevation acute myocardial infarction: data from the french registry on acute ST-elevation myocardial infarction (FAST-MI). [Internet]. Pub med; 2008 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18591434>
9. FRIOCOURT , LEMARCIS , POITRINEAU. Infarctus du myocarde du sujet âgé [Internet]. La revue de Gériatrie, Tome 27; [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docdeuxannee/0408AaIDMRdgFriocourt.pdf>
10. Institut de cardiologie de Montréal. Facteur de risque du SCA [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.icm-mhi.org/fr/soins-et-services/maladies-cardiovasculaires/syndrome-coronarien-aigu-sca>
11. Site du Collège National de Pharmacologie Médicale. Hypolipémiants : les points essentiels (score de Framingham) [Internet]. PHARMACOMédicale; [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/hypolipemiant-les-points-essentiels>

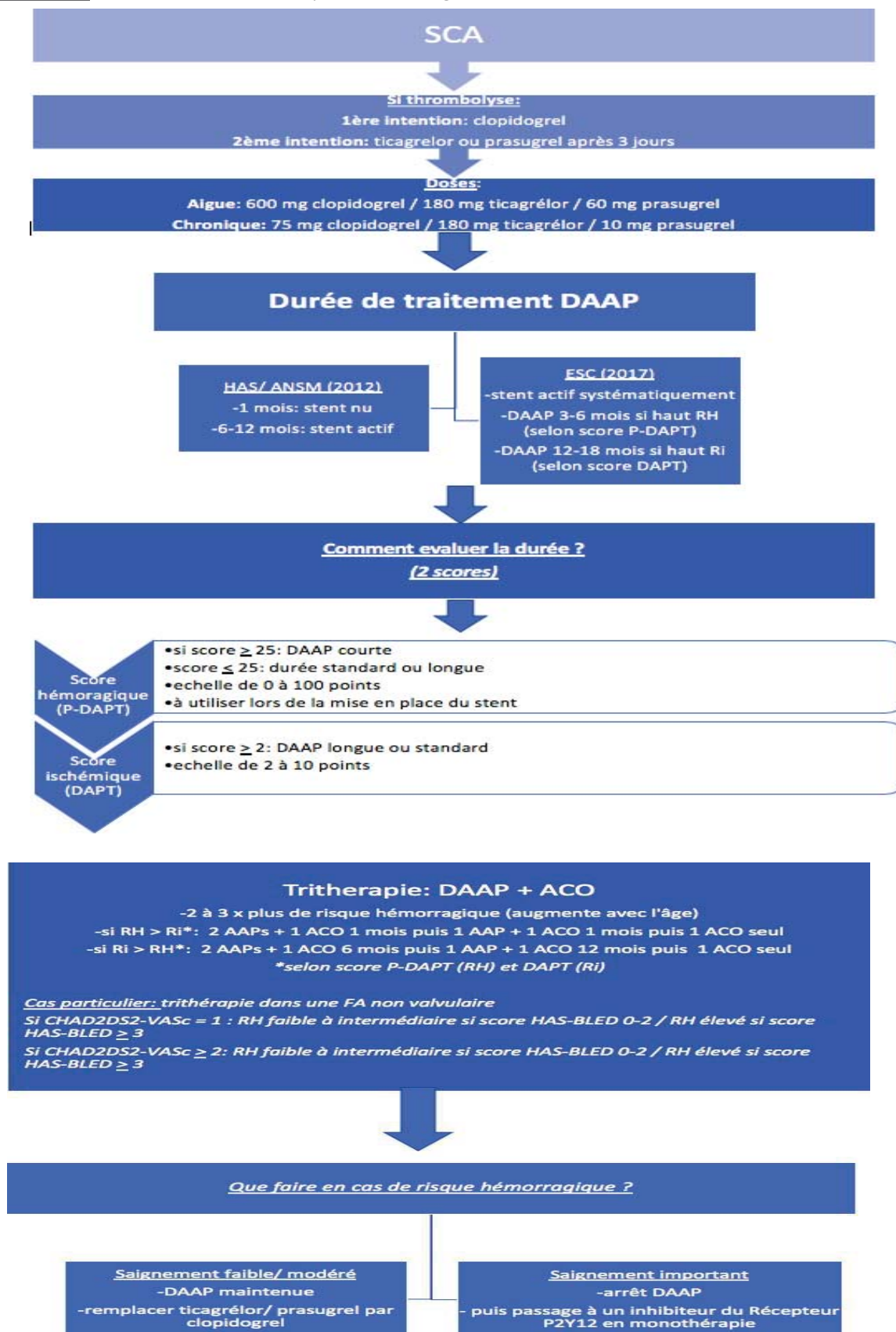
12. Vidal recos. Syndrome coronarien aigu [Internet]. [cité 25 juill 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/1505/syndrome_coronarien_aigu_st_infarctus_du_myocarde/prise_en_charge/
13. Emily Nazionale. Infarctus aigu du myocarde [Internet]. MediPedia (encyclopédie des maladies); [cité 15 mai 2020]. Disponible sur: <https://fr.medipedia.be/infarctus-aigu-du-myocarde/quest-ce-que-le-sca/differentes-formes-du-syndrome-coronarien-aigu>
14. Fédération Française de cardiologie. L'athéroclérose [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.fedecardio.org/Les-maladies-cardio-vasculaires/Les-pathologies-cardio-vasculaires/latherosclerose>
15. Vidal reco. traitement post SCA J+1 [Internet]. 2019 [cité 20 janv 2020]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4028/post_infarctus/prise_en_charge/
16. Vidal reco. Post-infarctus [Internet]. [cité 14 sept 2019]. Disponible sur: https://www.vidal.fr/recommandations/4028/post_infarctus/prise_en_charge/
17. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Kardégic [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0271536.htm>
18. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Plavix [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245911.htm>
19. ANSM. Résumé des caractéristiques du produit du clopidogrel [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0245911.htm>
20. Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Prasugrel [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <http://agence-prd.ansm.sante.fr/php/ecodex/rcp/R0316946.htm>
21. Haute autorité de santé. Prasugrel [Internet]. [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_834960/en/efient
22. Laboratoire Astrazeneca. Ticagrélor [Internet]. Vidal; [cité 15 sept 2019]. Disponible sur: <https://eurekasante.vidal.fr/medicaments/vidal-famille/medicament-gp5038-BRILIQUE.html>
23. HAS. Cangrélor [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2620141/fr/kengrexal-cangrelor-antiagregant-plaquettaire-injectable
24. Haute autorité de santé. Cangrélor (commission de la transparence) [Internet]. [cité 13 oct 2019]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14841_KENGREXAL_PIC_INS_Avis1_CT14841.pdf
25. Haute autorité de santé. Ancienne recommandation Antiagrégant plaquettaire [Internet]. [cité 16 janv 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/12irp06_reco_agents_antiplaquettaires.pdf
26. société européenne de cardiologie. Recommandation ESC 2017 [Internet]. journal du collège des cardiologues en formation; [cité 17 janv 2020]. Disponible sur: <https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:o1pizLUmaDwJ:https://www.cardio->

online.fr/content/download/148139/3757542/file/journal_du_ccf_numero_2.pdf+&cd=1&hl=f
r&ct=clnk&gl=fr&client=firefox-b-d

27. Medicalcul. Score Precise DAPT [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur:
<http://medicalcul.free.fr/precisedapt.html>
28. Medicalcul. Score DAPT [Internet]. [cité 15 mai 2020]. Disponible sur:
<http://medicalcul.free.fr/dapt.html>
29. Sophie Degrauwe, Juan F. Iglesias. Double antiagrégation plaquettaire pour le traitement et la prévention secondaire de la maladie coronarienne Indications, modalités et durées de traitement [Internet]. 2016. Disponible sur: <https://www.revmed.ch/RMS/2016/RMS-N-520/Double-antiagregation-plaquettaire-pour-le-traitement-et-la-prevention-secondaire-de-la-maladie-coronarienne-Indications-modalites-et-durees-de-traitement>
30. Medicalcul. Score HAS-BLED [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur:
<http://medicalcul.free.fr/hasbled.html>
31. Medicalcul. Score CHA2DS2-VASc [Internet]. [cité 22 mai 2020]. Disponible sur:
<http://medicalcul.free.fr/cha2ds2vasc.html>
32. F. DELAHAYE. Recommandations de la Société européenne de cardiologie sur la double antiagrégation plaquettaire dans les coronaropathies [Internet]. réalité cardiologique; Disponible sur: https://www.realites-cardiologiques.com/wp-content/uploads/sites/2/2018/10/Delahaye_Double_antiagregation_dans_coronaropathies.pdf
33. Francesco Costa , David Van Klaveren , Fausto Feres , Stefan James , Lorenz Räber , Thomas Pilgrim , Myeong-Ki Hong , Hyo-Soo Kim , Antonio Colombo 8 , Philippe Gabriel Steg 9 , Deepak L Bhatt 10 , Gregg W Stone 11 , Stephan Windecker 5 , Ewout W Steyerberg , Marco Valgimigli. Dual Antiplatelet Therapy Duration Based on Ischemic and Bleeding Risks After Coronary Stenting [Internet]. pubmed; Disponible sur:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30784667/>
34. Tianyi Long, MD, Liming Peng, MD, Fei Li, MD, Ke Xia, MD, Ran Jing, MD, Xiangwei Liu, MD, Qiying Xie, MD, Tianlun Yang, MD, PhD, and Chenglong Zhang, MD. Correlations of DAPT score and PRECISE-DAPT score with the extent of coronary stenosis in acute coronary syndrome [Internet]. pubmed; Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6181461/>
35. HAS. Bon usage des agents antiplaquettaire [Internet]. 2012 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2012-07/argumentaire-aap_bon_usage_agents_antiplaquettares.pdf
36. Influence of omeprazol on the antiplatelet action of clopidogrel associated to aspirin. [Internet]. 2006 [cité 21 avr 2020]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16898956>
37. Lechevallier-Michel N1, Gautier-Bertrand M, Alépovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, Saint-Jean O, Tavernier B, Dartigues JF, Fourrier-Réglat A. Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population: results from the 3C Study. [Internet]. [cité 24 avr 2020]. Disponible sur:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15599504>

Annexes

Annexe 1 : arbre décisionnel de prise en charge du SCA



Annexe 2 : tableau comparatif des anciennes et nouvelles recommandations concernant la prescription des AAP

Anciennes recommandations (avant 2017)	Nouvelles recommandations (2017)
Prétraitement par Inhibiteurs de P2Y12 lorsqu'une PCI est prévue	L'apparition de saignements spontanés pendant une thérapie par DAAP devrait engager une reconsidération rapide du type et de la durée de la DAAP
Utilisation libre d'IPP pour atténuer le risque de saignements GI	La décision portant sur la durée de la DAAP doit être continue et réévaluée par rapport à l'initiation du traitement par DAAP
Chirurgie programmée nécessitant un arrêt du traitement par inhibiteurs du P2Y12 1 mois après l'opération	Non continuité de la thérapie par les inhibiteurs de P2Y12 après 6 mois lorsque l'on a des patients stentés après un SCA avec un score P-DAPT ≥ 25
Interruption du Ticagrélor pendant 3j avant une chirurgie programmée	6 mois de thérapie par DAAP pour les patients souffrant de SCAD = Pathologie stable des artères coronaires = Angor stable traités par un ballonnet à élution médicamenteuse
Bithérapie plutôt que trithérapie lorsque le risque hémorragique est supérieur au risque ischémique	Administration précoce de Ticagrélor/clopidogrel pour des SCA sans ST+ avec une approche invasive
A 12 mois de traitement, non continuité du traitement par AAP chez des patients traités par ACO	Ticagrélor 60 mg 2x/j préféré aux autres inhibiteurs du P2Y12 pour la continuation d'un traitement par DAAP supérieur à 12 mois en post IDM
Test de routine de la fonction plaquettaire pour ajuster le traitement	

Annexe 3 : tableau comparatif des scores P-DAPT et DAPT

<u>SCORE</u>	<u>Score Precise – DAPT</u> (Score précis pour une thérapie par DAAP)	<u>Score DAPT</u> (Score pour une thérapie par DAAP)
<u>Moment d'utilisation</u>	Au moment de la pose du stent coronaire	Après 12 mois de thérapie par DAAP sans incidents
<u>Durée de la DAAP selon stratégie</u>	Courte DAAP (3-6mois) vs DAAP standard ou longue (12-24 mois)	DAAP standard (1an) vs longue double AAP (30 mois)
<u>Calcul du score</u>		Age ≥ 75 : -2 points Age de 65 à <75 : -1 point Age <65 : 0 point Fumeur cigarette : +1 Diabète : +1 IDM lors de la présentation clinique : +1 Stent libérant du Paclitaxel : +1 ATCD d'IDM ou ICP : +1 Diamètre du stent <3mm : +1 IC ou VEGF <30% : +2 Stent sur greffe veineuse : +2
<u>Intervalle de score</u>	0 à 100 points	-2 à 10 points
<u>Seuil suggéré pour prise de décision</u>	≥ 25 courte DAAP ; < 25 DAAP standard ou longue	< 2 DAAP standard ; ≥ 2 longue DAAP

Annexe 4 : Notions de classes et niveaux de preuves dans les recommandations de l'ESC

Classes de recommandations	Définition	Suggestion de termes à utiliser
Classe I	Preuve et/ou accord général sur le fait qu'un traitement ou une procédure sont bénéfiques, utiles, efficaces	Est recommandé(e) / indiqué(e)
Classe II	Preuve d'un conflit et/ou une divergence d'opinions sur l'utilité/ efficacité du traitement ou de la procédure en question.	
Classe Iia	Le poids de la preuve/ opinion est en faveur de l'utilité/ efficacité	Devrait être considéré (e)
Classe Iib	L'utilité/ efficacité est moins bien établie par la preuve/ opinion.	Peut être considéré (e)
Classe III	Preuve ou accord général sur le fait que le traitement ou la procédure en question n'est pas utile/ efficace et peut être nuisible dans certains cas.	N'est pas recommandé (e)

Niveau de preuve A	Données issues de plusieurs essais cliniques randomisés ou de méta-analyses
Niveau de preuve B	Données issues d'une seule étude clinique randomisée ou de grandes études non randomisées.
Niveau de preuve C	Consensus de l'opinion des experts et/ou petites études, études rétrospectives, registres

ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné BENAÏSSA Zakaria déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'BENAÏSSA', with several horizontal strokes extending to the right.

SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21303667

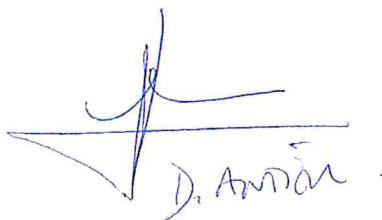
N° Thèse : 25

Nom et Prénom : BENAÏSSA Zakaria

Sujet : Prescription des antiagrégants plaquettaires en post-angioplastie :
étude observationnelle des prescriptions menée en 2019 au CHU de Tours et recommandations de bon usage

Tours, le : 01.07.2020

Le(s) Directeur(s) de Thèse :


D. Antier

Vu et Transmis :
Le Doyen



Prescription des antiagrégants plaquettaire en post angioplastie : étude observationnelle des prescriptions menée en 2019 au sein du pôlemédecine du CHU de Tours et recommandations de bon usage.

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Les recommandations des sociétés savantes de cardiologie et de la haute autorité de santé (HAS) pour la prévention des risques de récurrence d'infarctus du myocarde (IDM) évoluent régulièrement en réponse aux données des études cliniques et des nouveaux médicaments mis sur le marché. Dans le cas de la procédure d'angioplastie des artères coronaires dans le contexte d'un syndrome coronaire aigu (SCA), ces recommandations prévoient la prescription au long cours de médicaments antiagrégants plaquettaires (AAP) seuls ou associés sur des durées qui varient selon le contexte physiopathologique et les facteurs de risques hémorragique et thrombotique individuels des patients.

Les objectifs de ce travail de thèse ont été : i) de faire le point sur les recommandations de prescription des AAP en post-angioplastie et ; ii) de mesurer le degré de respect de ces recommandations de bon usage des AAP grâce à une étude observationnelle menée sur un échantillon de patients ayant subi une angioplastie et hospitalisés dans le Pôle Médecine du CHU de Tours.

Les données cliniques, biologiques et thérapeutiques des patients ont été collectées et analysées avec un focus sur les AAP et sur les médicaments anticoagulants (ACO) dont la prescription concomitante est également possible sous conditions. Les niveaux de risque individuels des patients sous double anti-agrégation plaquettaire (DAAP) avec ou sans ACO ont été estimés à partir des scores dédiés.

Notre étude a montré à partir d'un échantillon de 30 patients, que la durée de la DAAP ne suivait pas toujours les dernières recommandations de bon usage des APP ni les informations obtenues à partir des scores de risque dont l'intérêt pour sécuriser la prise en charge thérapeutique des patients n'est plus à démontrer. Par ailleurs, l'analyse de nos données a aussi permis d'identifier plusieurs cas d'interaction médicamenteuse à risque.

Au final, dans le but de sécuriser la prescription des AAP chez les patients ayant bénéficié d'une angioplastie, une fiche récapitulative des dernières recommandations à l'attention des professionnels de santé est proposée dans cette thèse.

Mots clés : Antiagrégant-plaquettaire / Stent / Post angioplastie / étude observationnelle / Bon usage / recommandation et optimisation / Pôle médecine adulte

JURY

PRÉSIDENT :

M Hassan ALLOUCHI

MEMBRES :

M Daniel ANTIER Mme Julie

BOURGUEIL

M Sébastien KAUFFMANN

Soutenue le 02/07/2020 – Faculté de Pharmacie de Tours