

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 2016

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES
CHEZ LA PERSONNE TRES AGEE : étude observationnelle portant sur une population
ambulatoire de 15 141 personnes âgées de plus de 80 ans affiliées à la Mutualité Sociale
Agricole (MSA) de Bourgogne.**

THESE

Présentée

A l'UFR de Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 4 Octobre 2016

Pour obtenir le diplôme de Docteur en Médecine

Par Jean-Baptiste BUZENS

Né le 23 mars 1989

à Briançon (Hautes-Alpes, France)

FACULTE DE MEDECINE DE DIJON

ANNEE 2016

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES
CHEZ LA PERSONNE TRES AGEE : étude observationnelle portant sur une population
ambulatoire de 15 141 personnes âgées de plus de 80 ans affiliées à la Mutualité Sociale
Agricole (MSA) de Bourgogne.**

THESE

Présentée

A l'UFR de Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

Et soutenue publiquement le 4 Octobre 2016

Pour obtenir le diplôme de Docteur en Médecine

Par Jean-Baptiste BUZENS

Né le 23 mars 1989

à Briançon (Hautes-Alpes, France)

Année Universitaire 2016-2017
au 1^{er} Septembre 2016

Doyen :

1^{er} Assesseur :

Assesseurs :

M. Frédéric HUET

M. Yves ARTUR

Mme Laurence DUVILLARD

M. Pablo ORTEGA-DEBALLON

M. Marc MAYNADIE

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Laurent	BEDENNE	Gastroentérologie et hépatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
M.	Alain	BERNARD	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Jean-François	BESANCENOT	Médecine interne
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Bernard	BONIN	Psychiatrie d'adultes
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaïd	BOUEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	ORL
M.	Alain	BRON	Ophthalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
M.	François	BRUNOTTE	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL	Médecine physique et réadaptation
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Pascal	CHAVANET	Maladies infectieuses
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophthalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	Pierre	FUMOLEAU	Cancérologie
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Claude	GIRARD	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Vincent	GREMEAUX	Médecine physique et réadaptation
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie

M.	Denis	KRAUSÉ	Radiologie et imagerie médicale
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie
M.	Jean-François	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIE	Hématologie - transfusion
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	Médecine et santé au travail
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS ASSOCIES DES DISCIPLINES MEDICALES

M.	Bruno	MANGOLA	Urgences (du 01/05/2016 au 14/11/2016)
----	-------	----------------	--

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Roger	BRENOT	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Philippe	CAMUS	(surnombre jusqu'au 31/08/2019)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(surnombre jusqu'au 31/08/2018)
M.	Maurice	GIROUD	(surnombre jusqu'au 21/08/2018)
M.	Frédéric	MICHEL	(surnombre du 20/10/2015 au 31/12/2016)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(surnombre du 05/02/2014 au 31/08/2017)

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS
HOSPITALIERS DES DISCIPLINES MEDICALES**

			Discipline Universitaire
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie, psychologie médicale
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M	Maxime	SAMSON	Médecine interne
			(Mobilité Novembre 2016 à 2017)
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Jean	FAIVRE	(01/09/2012 au 31/08/2018)
M.	Marc	FREYSZ	(01/09/2016 au 28/02/2017)
M	Philippe	GAMBERT	(01/09/2014 au 31/08/2017)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2016 au 31/08/2019)
M.	François	MARTIN	(01/09/2015 au 31/08/2018)
M.	Pierre	POTHIER	(01/09/2015 au 31/08/2018)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	Gilles	MOREL	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale
Mme	Anne	WALDNER-COMBERNOUX	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

M.	Didier	CARNET	Anglais
M.	Jean-Pierre	CHARPY	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVRARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président : M. le Professeur MANCKOUNDIA Patrick

Membres : M. le Professeur LAURENT Gabriel

M. le Docteur SAMSON Maxime

Mme. le Docteur MARTIN-PFITZENMEYER Isabelle

A monsieur le Pr MANCKOUNDIA,

Qui m'a fait l'honneur de présider ce jury et de diriger ce travail.

Veillez recevoir ici ma profonde et respectueuse reconnaissance pour m'avoir permis de réaliser cette thèse.

Pour votre disponibilité et votre aide, merci.

A monsieur le Pr LAURENT,

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse.

Il était important à mes yeux de pouvoir présenter ce travail à un cardiologue.

Veillez recevoir mes sincères remerciements et mon profond respect.

A monsieur le Dr SAMSON,

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse.

Je vous suis extrêmement reconnaissant d'avoir répondu favorablement à ma demande relativement tardive.

Veillez recevoir mes sincères remerciements.

A madame le Dr MARTIN-PFITZENMEYER,

Vous me faites l'honneur de juger ma thèse.

Vous êtes un exemple de gentillesse envers les patients et d'abnégation dans votre travail.

Permettez-moi de vous exprimer ici toute mon estime et toute mon admiration.

A monsieur le Dr D'ATHIS,

Pour votre aide dans l'analyse des résultats statistiques.

Je vous remercie pour ce travail et tous vos conseils qui m'ont aidé à réaliser les calculs.

Votre disponibilité et votre participation ont été précieuses.

A monsieur le Dr MENU,

Pour avoir participé au recueil de données et m'avoir aidé à les analyser, veuillez recevoir ma respectueuse gratitude.

Sans votre participation, ce travail n'aurait pas pu se réaliser.

A mes parents,

Vous m'avez soutenu dans mes choix et encouragé à aller au bout de mes convictions. Je tiens à vous remercier d'avoir fait de moi l'homme que je suis aujourd'hui et vous témoigner tout l'amour que je vous porte.

A mon frère,

Ton amour et ton parcours m'ont permis de me construire et de suivre mon chemin. Pour tous les bons moments passés ensemble et ceux à venir, je tiens à te remercier et t'exprimer tout mon amour.

A Papou et mamie Gaby,

Pour tous les étés passés avec vous. Pour Ramirez, pour les parties de tarot, pour les haricots... Je vous en remercie infiniment.

A papi Christian et mamie Aline,

Malgré l'éloignement, vous m'exprimez régulièrement votre soutien. Je vous en remercie profondément.

A toute ma famille,

Pour l'amour et le soutien que vous me témoignez.

Pour Annick, pour ton regard extérieur, ta précieuse relecture et tes bouées gonflables dans les derniers instants d'écriture de cette thèse, merci.

A Coralie,

Tu m'as soutenu durant mon internat et m'as poussé dans la réalisation de ce projet pour profiter des jours à venir. Merci pour ton soutien et ton amour.

A Carla,

Je tiens à te remercier pour ton aide précieuse à la réalisation de cette thèse. Merci du fond du cœur.

A mes amis,

Pour tous les beaux souvenirs des moments passés ensemble et pour avoir supporté mes blagues douteuses durant toutes ces années et celles à venir... Merci.

A mes cointernes,

Je tiens à vous remercier pour votre soutien et toutes les expériences vécues ensemble.

A mes maitres de stages et au Dr MORLON,

Vous m'avez transmis votre savoir et votre plaisir à exercer ce métier. Acceptez ma profonde reconnaissance.

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

TABLE DES MATIERES

1. Abréviations.....	18
2. Introduction.....	19
3. Matériel et Méthodes.....	22
3.1 Description de l'étude.....	22
3.2 Population.....	22
3.3 Paramètres recueillis.....	22
3.4 Comparaisons effectuées.....	23
3.5 Analyses statistiques.....	24
4. Résultats.....	25
4.1 Caractéristiques sociodémographiques des deux groupes.....	25
4.1.1 Age.....	25
4.1.2 Sexe.....	25
4.1.3 Présence d'au moins une ALD.....	26
4.2 Taux de prescription des antiagrégants plaquettaires.....	27
4.3 Analyse des comorbidités déclarées en Affections de Longue Durée des deux groupes.....	27
4.4 Caractéristiques des ordonnances des deux groupes.....	30
4.4.1 Nombre de molécules.....	30
4.4.2 Coprescriptions.....	31
4.5 Analyse spécifique pour le groupe antiagrégant plaquettaire.....	32
4.5.1 Spécialité du médecin prescripteur.....	32
4.5.2 Durée de la prescription.....	33
4.5.3 Présence d'une numération formule sanguine.....	34
5. Discussion.....	35
6. Conclusion.....	41
7. Bibliographie.....	42

ABREVIATIONS

AAP = Antiagrégant plaquettaire

ADELI = Automatisation DEs LIstes

ADP = Adénosine Diphosphate

ALD = Affection de Longue Durée

AOMI = Artériopathie Oblitérante des Membres Inférieurs

ARA II = Antagoniste des Récepteurs de l'Angiotensine II

AVC = Accident Vasculaire Cérébral

CIM 10 = 10^{ème} Classification Internationale des Maladies

EPHRA = European Pharmaceutical Market Research Association

ET = Ecart-Type

GAAP = Groupe avec Antiagrégant Plaquettaire

GT = Groupe Témoin

HTA = Hypertension Artérielle

IC = Intervalle de Confiance

IEC = Inhibiteur de l'Enzyme de Conversion

LED = Lupus Erythémateux Disséminé

MSA = Mutualité Sociale Agricole

N = Nombre

NFS = Numération Formule Sanguine

OMS = Organisation Mondiale de la Santé

PAN = Périartérite Nœuse

PR = Polyarthrite Rhumatoïde

RCH = Rectocolite Hémorragique

VIH = Virus de l'Immunodéficience Humaine

1. Introduction

En raison des progrès de la science, de la médecine et de l'hygiène, la qualité de vie s'est améliorée depuis plusieurs décennies et l'espérance de vie de la population augmente, surtout dans les pays développés. Conséquence directe de cette évolution, le nombre de personnes âgées, voire très âgées, qu'elles soient en bonne santé ou atteintes de pathologies chroniques, progresse. En 2015, l'OMS recensait 125 millions de personnes âgées de 80 ans ou plus dans le monde [1].

A l'heure actuelle, et malgré les progrès déjà effectués [2-4], les pathologies cérébrovasculaires et les maladies cardiovasculaires représentent les principales causes de mortalité et d'hospitalisation dans le monde [5], d'où l'utilisation d'un grand nombre de molécules à visée cardiovasculaire. Parmi celles-ci, les antiagrégants plaquettaires (AAP) sont une des principales classes les plus prescrites, notamment dans le traitement de la cardiopathie ischémique, de l'artériopathie périphérique et de l'accident vasculaire cérébral (AVC) [6].

Les principales indications des AAP sont les AVC ischémiques qu'ils soient transitoires ou constitués, le syndrome coronarien aigu, la maladie coronarienne stable (après angioplastie ou pontage coronarien), l'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI) symptomatique et les suites d'une thérapeutique interventionnelle (angioplastie carotidienne ou intracrânienne, ou endartériectomie carotidienne) [7-9]. En prévention primaire, ils peuvent être recommandés chez les patients à haut risque cardiovasculaire (risque > 5% selon la modèle SCORE), dans la fibrillation auriculaire en cas de contre-indication aux anticoagulants, l'athérome carotidien sténosant asymptomatique, la maladie de Behcet, le syndrome des antiphospholipides et chez les femmes enceintes à haut risque de prééclampsie [7, 8].

Les AAP commercialisés en France sont représentés par l'acide acétylsalicylique, les inhibiteurs du récepteur P2Y₁₂ (clopidogrel, prasugrel, ticagrélor) et les inhibiteurs des récepteurs GPIIb/IIIa (abciximab, tirofibran, eptifibatide) [8, 10]. L'acide acétylsalicylique a été synthétisé pour la première fois en 1853 en France, avant qu'un chercheur allemand, Félix

Hoffman, ne lui découvre des effets thérapeutiques entre 1897 et 1899 et la dénomme « aspirin ». Son effet AAP ne fut découvert que dans la seconde partie du XX^e siècle [11].

Parmi les AAP, l'acide acétylsalicylique, ou aspirine[®], est le plus ancien et reste le plus prescrit de nos jours [12]. Il se fixe de façon irréversible sur une enzyme des plaquettes, la cyclo-oxygénase 1, empêchant ainsi la synthèse du thromboxane 2, inducteur de l'agrégation plaquettaire. Deuxième AAP le plus prescrit [12, 13], le clopidogrel est une thiénoypyridine. C'est une prodrogue dont 15% est transformé en un métabolite actif. Celui-ci est un inhibiteur irréversible du récepteur P2Y12 par la formation de pont disulfure avec les résidus cystéine du récepteur, le rendant inactif, et empêchant la stimulation de l'activation du récepteur et de l'agrégation plaquettaire par l'adénosine diphosphate (ADP) [7, 10]. Contrairement au clopidogrel, le prasugrel, qui est également une thiénoypyridine, est absorbé totalement avant de donner un métabolite actif [7]. Le ticagrélor est un inhibiteur direct et réversible du récepteur P2Y12 [7].

Dans la prise en charge des maladies cérébrovasculaires ou cardiovasculaires d'origine ischémique, l'acide acétylsalicylique joue un rôle central. Malgré les évolutions techniques et moléculaires, il reste l'AAP de premier choix dans les cardiopathies ischémiques [14-16], les AVC et l'AOMI. De nombreuses études sur les AAP ont été réalisées, mais très peu se sont intéressées à la population très âgée, bien que les maladies cardio-vasculaires (comprenant les cardiopathies ischémiques et les AVC) et les tumeurs représentent les deux principales causes de mortalité chez les sujets très âgés [17].

Plusieurs études ont démontré l'efficacité des AAP dans la prise en charge des maladies cardiovasculaires d'origine ischémique ou cérébrovasculaires [14-16, 18], y compris chez le sujet âgé [19, 20]. Cependant, quelques études rapportent l'absence de bénéfice à poursuivre les AAP après 85-90 ans dans le cadre de la prévention secondaire après un infarctus du myocarde [21]. Certains auteurs rapportent une augmentation du risque d'ulcère gastro-duodéal [22], d'hémorragie intracrânienne [23] et de mortalité post-opératoire [24] chez les sujets âgés traités par AAP.

Au final, peu d'études se sont intéressées à la prescription réelle d'AAP dans la population très âgée (plus de 80 ans). A notre connaissance, il n'existe pas, dans la littérature, d'étude considérant spécifiquement la prescription d'AAP chez le sujet très âgé. Compte-tenu de l'absence de données sur la prescription d'AAP dans la population très âgée, nous avons conduit une étude observationnelle dans le but d'évaluer la prescription des deux AAP les plus prescrits en France, l'acide acétylsalicylique et le clopidogrel, chez les sujets de plus de 80 ans.

2. Matériel et méthodes :

2.1. Description de l'étude

Il s'agit d'une étude observationnelle descriptive, rétrospective, réalisée en Bourgogne, du 1^{er} au 31 mars 2015. Le recueil a été effectué à partir de la base de données des remboursements de soins de santé du régime de la Mutualité Sociale Agricole (MSA) de l'Assurance Maladie de Bourgogne. Toutes les ordonnances des personnes âgées de plus de 80 ans affiliées à ce régime, ont été recueillies et analysées. Il a été décidé de limiter la période d'inclusion à un mois afin d'éviter les redondances occasionnées par le suivi rapproché des personnes âgées, celles-ci pouvant être amenées à consulter à plusieurs reprises sur une courte période. Parmi les données recueillies, les patients sous acide acétylsalicylique et/ou clopidogrel ont été identifiés et composaient le groupe « AAP » (GAAP). Les sujets non traités par l'un de ces deux médicaments formaient le groupe « Témoin » (GT).

Etant donné qu'il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et descriptive, sans protocole d'expérimentation, il n'a pas été nécessaire d'obtenir l'accord d'un comité d'éthique.

2.2. Population

La population d'étude était l'ensemble des sujets âgés de plus de 80 ans affiliés à la MSA de Bourgogne, pour lesquels une ordonnance a été remboursée pendant la période d'inclusion (1^{er} au 31 mars 2015). Il n'existait aucun critère de non inclusion.

2.3. Paramètres recueillis

Pour tous les sujets inclus, les paramètres suivants ont été recueillis :

- Les caractéristiques démographiques telles que l'âge et le sexe. La population a été répartie par tranche d'âge : 81-85 ans, 86-90 ans, 91-95 ans, 96-100 ans, \geq 100 ans.
- Présence ou non d'une prise en charge dans le cadre d'une Affection de Longue Durée (ALD), selon la 10^{ème} édition de la Classification Internationale des Maladies (CIM 10).

- Nombre de molécules par ordonnance.
- Coprescriptions à visée cardiovasculaire : anticoagulants, autres AAP (prasugrel, ticagrélor...), bêtabloquants, dérivés nitrés, inhibiteurs calciques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), antagonistes du récepteur de l'angiotensine II (ARA II), diurétiques, hypolipémiants. Pour classer les médicaments, la classification de l'European Pharmaceutical Market Research Association (EPHRA) a été retenue.

Uniquement pour les personnes traitées par AAP, des données supplémentaires ont été recueillies :

- Spécialité du médecin prescripteur d'AAP, selon son numéro d'Automatisation DES Listes (ADELI).
- Durée de prescription du traitement par AAP, afin de distinguer les patients bénéficiant d'une instauration récente (dans les 3 mois précédents la période d'inclusion), de ceux traités depuis plus de 3 mois par les AAP.
- Réalisation d'une numération formule sanguine (NFS) durant la période d'inclusion (mois de mars 2015) ou les deux mois précédents celle-ci (janvier et février 2015). Le recueil de cette donnée avait pour but de vérifier l'existence d'un contrôle biologique avant l'instauration ou le renouvellement d'un traitement par AAP.

2.4. Comparaisons réalisées

Les deux groupes ont été comparés selon les paramètres suivants :

- Moyenne d'âge
- Tranche d'âge
- Genre
- Taux de patients bénéficiant d'au moins une ALD
- Distribution des différentes ALD
- Nombre moyen de molécules par ordonnance en général, et selon le sexe, la présence d'au moins une ALD, ainsi que par tranches d'âge.

- Les coprescriptions à visée cardiovasculaire : anticoagulants, autres AAP, dérivés nitrés, diurétiques, bêtabloquants, inhibiteurs calciques, IEC, ARA II, et hypolipémiants.

2.5. Analyses statistiques

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyennes \pm écarts-types (ET), et en médianes. Celles-ci ont été comparées par le biais des tests du Chi² et de Yates. Les variables qualitatives étaient exprimées en pourcentages et comparées par le biais des tests de Student et de Fisher.

La significativité était retenue pour une valeur de $p \leq 0.05$.

3. Résultats

Au total, 15 141 sujets âgés de plus de 80 ans ont eu au moins une ordonnance remboursée entre le 1^{er} et le 31 mars 2015. Tous ont été inclus dans notre étude. Parmi ceux-ci, 4 296 patients (28.37%) recevaient un traitement par AAP (GAAP), et 10 845 n'en recevaient pas (GT).

3.1. Caractéristiques sociodémographiques des deux groupes

Les caractéristiques sociodémographiques de chaque groupe apparaissent dans le tableau 1.

a) Age

La moyenne d'âge de la population totale (15 141 individus) était de 86.43 ± 4.09 ans. Les âges moyen et médian étaient respectivement de $86.61 \pm 4,08$ ans et 86 ans pour le GAAP, et de 86.36 ± 4.09 ans et 86 ans pour le GT, avec une différence significative entre les 2 groupes, le GAAP étant statistiquement plus âgé que le GT ($p=6.38 \times 10^{-4}$, IC [0.11–0.40]).

La distribution par tranche d'âge est listée dans le tableau 1. La tranche d'âge 81-85 ans était statistiquement plus représentée dans le GT que dans le GAAP. A l'inverse, les autres tranches d'âge étaient plus représentées dans le GAAP que dans le GT, confirmant le fait que les sujets du GAAP étaient significativement plus âgés ($p=1.38 \times 10^{-2}$) que ceux du GT.

Par ailleurs, les hommes étaient significativement moins âgés que les femmes dans les deux groupes ($p=1.17 \times 10^{-9}$). En effet, leurs moyennes d'âge étaient de 85.92 ± 3.76 ans vs 87.12 ± 4.26 ans pour les femmes dans le GAAP, et de 85.96 ± 3.85 ans vs 86.59 ± 4.2 ans pour les femmes dans le GT.

b) Sexe

La population totale comportait 9 283 femmes (61.31%) et 5 858 hommes (38.69%). Les femmes représentaient 57.47% des personnes du GAAP et 62.83% de celles du GT. Il y avait

significativement d'une part, plus de femmes que d'hommes dans chaque groupe, et d'autre part, plus de femmes dans le GT que dans le GAAP ($p=1.17 \times 10^{-9}$).

c) Présence d'au moins une affection de longue durée

Au total, 3 303 patients (76.89%) du GAAP et 7 039 (64.91%) du GT présentaient au moins une déclaration d'ALD. Les individus bénéficiant d'une ALD étaient significativement plus nombreux dans le GAAP que dans le GT ($p=3.72 \times 10^{-46}$).

Concernant le nombre moyen d'ALD par individu, il était significativement supérieur dans le GAAP avec 2.08 ± 1.08 ALD contre 1.88 ± 0.97 ALD dans le GT ($p < 0.0001$, IC à 95% [1.01-1.11]).

Tableau 1 : Comparaison des deux groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin » concernant l'âge, le sexe et la présence d'au moins une affection de longue durée

	Groupe				p*		
	Antiagrégants Plaquettaires (N = 4296)		Témoin (N = 10845)				
	Moyenne ± ET	86.61 ± 4.08	86.36 ± 4.09		6.38x10 ⁻⁴		
	Médiane	86	86				
Age (année)	Tranches	N	%	N	%	1.38x10 ⁻²	
		81-85	1946	45.30	5232		48.24
		86-90	1585	36.89	3776		34.82
		91-95	683	15.90	1627		15.00
		96-100	61	1.42	170		1.57
	> 100	21	0.49	40	0.37		
Sexe	Femme	2469	57.47	6814	62.83	1.17x10 ⁻⁹	
	Homme	1827	42.53	4031	37.17		
Présence d'au moins une ALD		3303	76.89	7039	64.91	3.72x10 ⁻⁴⁶	

N : nombre ; ET : écart-type ; ALD : Affection de Longue Durée.

* : Comparaison des 2 groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin »

3.2. Taux de prescription des antiagrégants plaquettaires

Le taux de prescription des AAP dans la population d'étude est retranscrit dans le tableau 2, selon l'âge et le sexe.

Dans le GAAP, l'augmentation de l'âge était associée à une augmentation de la prescription d'AAP ($p=1.38 \times 10^{-2}$). En effet, la proportion de patients traités par AAP était de 27.11% dans la tranche d'âge 81-85 ans, 29.57% dans la tranche d'âge 86-90 ans, 29.57% dans la tranche d'âge 91-95 ans, 26.29% dans la tranche d'âge 96-100 ans et de 34.43% chez les sujets âgés de plus de 100 ans.

La prise d'AAP était moins fréquente chez les femmes que chez les hommes, respectivement dans 26.6% des cas et 31.19% des cas ($p=1.17 \times 10^{-9}$).

Tableau 2 : Taux de prescription du traitement par antiagrégant plaquettaire par tranches d'âge et par sexe.

		GAAP	total	%	p*
		N	N	GAAPx100/ Total	
		4296	15141	28.37	
Tranche d'âge (année)	81-85	1946	7178	27.11	1.38x10 ⁻²
	86-90	1585	5361	29.57	
	91-95	683	2309	29.57	
	96-100	61	232	26.29	
	>100	21	61	34.43	
Sexe	Femme	2469	9283	26.60	1.17x10 ⁻⁹
	Homme	1827	5858	31.19	

GAAP : groupe antiagrégant plaquettaire ; N: nombre

* : Comparaison des tranches d'âges et des genres en fonction du taux de prescription d'antiagrégant.

3.3. Analyse des comorbidités déclarées en Affection de Longue Durée des deux groupes

Le tableau 3 rapporte la répartition des différentes ALD dans chaque groupe.

Il y avait significativement plus de sujets bénéficiant d'ALD cardiovasculaires dans le GAAP que dans le GT (ALD 1 : $p=6.98 \times 10^{-18}$; ALD 3 : $p=5.80 \times 10^{-80}$; ALD 5 : $p=1.81 \times 10^{-25}$; ALD 13 : $p=8.53 \times 10^{-141}$).

Les ALD les plus fréquentes dans le GAAP étaient : la maladie coronaire dans 27.96% des cas, l'HTA sévère dans 23.86% des cas, le diabète dans 21.46% des cas, l'insuffisance cardiaque grave dans 20.88% des cas, les tumeurs malignes dans 15.62% des cas et l'AOMI dans 12.90% des cas. Dans le GAAP, l'AVC invalidant représentait 7.22% des cas et un trouble neurocognitif majeur (maladie d'Alzheimer ou autre) était retrouvé dans 6.17% des cas. Par ailleurs, une ALD 31, pour plusieurs affections non classées dans les autres ALD et entraînant un état pathologique grave, était déclarée dans 6.82% des cas dans ce groupe.

Les ALD les plus fréquentes du GT étaient : l'insuffisance cardiaque grave dans 29.23% des cas, les tumeurs malignes dans 19.44% des cas, l'HTA sévère dans 16.74% des cas, le diabète dans 13.97% des cas, la maladie coronaire dans 11.25% des cas, le trouble neurocognitif majeur dans 7.33% des cas. A noter que l'AOMI et l'AVC invalidant ne représentaient respectivement que 4.32% et 3.87% des sujets de ce groupe. L'ALD 31 était retrouvée dans 9,43% des cas.

Tableau 3 : Comparaison des deux groupes « Antiagrégant plaquettaire » et « Témoin » concernant les pathologies prises en charge dans le cadre d'une affection de longue durée (ALD). Les ALD dont aucun sujet des 2 groupes ne bénéficiait n'ont pas été retenues dans les résultats.

Type d'ALD	Groupe				P*		
	Antiagrégant plaquettaire		Témoin				
	N	%	N	%			
Absence ALD	996	23.11	3806	35.09	3.72x10 ⁻⁴⁶		
Présence ALD	3303	76.89	7039	64.91	3.72x10 ⁻⁴⁶		
	n°	Dénomination					
	1	<i>AVC invalidant</i>	310	7.22	420	3.87	6.98x10 ⁻¹⁸
	2	Insuffisances médullaires et autres cytopénies chroniques	10	0.23	23	0.21	0.96
Type ALD	3	<i>Artériopathies chroniques avec manifestations ischémiques</i>	554	12.90	468	4.32	5.80x10 ⁻⁸⁰
	5	<i>Insuffisance cardiaque grave</i>	897	20.88	3170	29.23	1.81x10 ⁻²⁵
	6	Maladies chroniques actives du foie et cirrhoses	1	0.02	20	0.18	3.08x10 ⁻²
	7	Déficit immunitaire primitif grave et VIH	0	0	1	0.01	**

8	Diabète de type 1 et diabète de type 2	922	21.46	1515	13.97	1.56x10 ⁻²⁹
9	Affections neurologiques et musculaires graves et épilepsie	31	0.72	69	0.64	0.64
11	Hémophilies et de l'hémostase graves	2	0.05	4	0.04	0.78
12	Hypertension artérielle sévère	1025	23.86	1815	16.74	5.55x10 ⁻²⁴
13	Maladie coronaire	1201	27.96	1220	11.25	8.53x10 ⁻¹⁴¹
14	Insuffisance respiratoire chronique grave	146	3.40	379	3.49	0.81
15	Maladie d'Alzheimer et autres démences	265	6.17	795	7.33	1.27x10 ⁻²
16	Maladie de Parkinson	89	2.07	228	2.10	0.96
17	Maladies métaboliques héréditaires	10	0.23	10	0.09	5.76x10 ⁻²
19	Néphropathie chronique grave et syndrome néphrotique primitif	65	1.51	134	1.24	0.20
20	Paraplégie	3	0.07	3	0.03	0.24
21	PAN, LED, sclérodermie généralisée évolutive	11	0.26	25	0.23	0.92
22	PR évolutive grave	59	1.37	160	1.48	0.69
23	Psychose, trouble grave de la personnalité, arriération mentale	128	2.98	410	3.78	1.87x10 ⁻²
24	RCH et maladie de Crohn évolutives	8	0.19	22	0.20	1.00
25	Sclérose en plaques	3	0.07	4	0.04	0.40
26	Scoliose structurale évolutive	2	0.05	0	0	**
27	Spondylarthrite ankylosante grave	0	0	8	0.07	0.17
28	Suites de transplantation d'organe	0	0	2	0.02	**
29	Tuberculose active	8	0.19	15	0.14	0.65
30	Tumeur maligne solide, du tissu lymphatique ou hématopoïétique	671	15.62	2108	19.44	5.09x10 ⁻⁸
31	ALD hors liste	293	6.82	1023	9.43	3.18x10 ⁻⁷
32	Plusieurs affections entraînant un état	103	2.40	291	2.68	0.35
60	ALD non exonérante	44	1.02	140	1.29	0.20
Total		4296	100	10845	100	

ALD : Affection de Longue durée ; N : nombre ; n° : numéro ; AVC : Accident Vasculaire Cérébral ; VIH : Virus de l'Immunodéficience Humaine ; PAN : Périartérite Nœuse ; LED : Lupus Erythémateux Disséminé ; PR : Polyarthrite Rhumatoïde ; RCH : Rectocolite Hémorragique.

* : Comparaison des 2 groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin »

** : p non calculable

3.4. Caractéristiques des ordonnances des deux groupes

a) Nombre de molécules

Le tableau 4 rapporte le nombre de molécules par ordonnances.

Le nombre moyen de molécules par ordonnance était significativement plus grand dans le GAAP que dans le GT, avec respectivement 6.27 ± 2.92 et 4.85 ± 2.77 molécules ($p=8.37 \times 10^{-169}$, IC [1.30-1.53]).

Dans le GAAP, les femmes consommaient en moyenne 6.25 ± 2.88 molécules, contre 6.30 ± 2.97 molécules pour les hommes. Dans les GT, les femmes avaient une moyenne de 4.84 ± 2.74 molécules, contre 4.87 ± 2.82 molécules pour les hommes. Il existait une différence faiblement significative du nombre de molécules consommées quotidiennement, avec, dans chaque groupe, une consommation plus importante chez les hommes ($p=0.031$, représenté par le p_{sexe} du tableau 4).

Les sujets présentant au moins une ALD consommaient en moyenne plus de molécules dans le GAAP que dans le GT, respectivement 6.60 ± 2.94 et 5.31 ± 2.91 molécules ($p=2.38 \times 10^{-169}$). L'interaction entre AAP et ALD était significative ($p=9.99 \times 10^{-9}$, représentée par p_{ald} dans le tableau 4).

Dans le GAAP, le nombre de molécules par ordonnance diminuait lorsque l'âge augmentait ($p=1.53 \times 10^{-5}$, interaction significative avec les AAP), surtout à partir de 96 ans. Ainsi, les sujets du GAAP de la tranche d'âge 81-85 ans avaient en moyenne 6.18 ± 2.93 molécules, ceux de la tranche d'âge 86-90 ans avaient 6.38 ± 2.92 molécules, ceux de la tranche d'âge 91-95 ans avaient 6.37 ± 2.95 molécules, ceux de la tranche d'âge 96-100 ans avaient 5.62 ± 2.28 molécules, et ceux de plus de 100 ans avaient 5.52 ± 2.40 molécules.

Dans le GT, le nombre moyen de molécules par ordonnance diminuait à partir de 96 ans ($p=1.53 \times 10^{-5}$). Ainsi, les sujets de la tranche d'âge 81-85 ans avaient en moyenne 4.77 ± 2.77 molécules, ceux de la tranche d'âge 86-90 ans avaient 4.93 ± 2.80 molécules, ceux de la tranche d'âge 91-95 ans avaient 4.96 ± 2.76 molécules, ceux de la tranche d'âge 96-100 ans avaient 4.59 ± 2.48 molécules, et ceux de plus de 100 ans avaient 4.63 ± 2.69 molécules.

Tableau 4 : Comparaison des deux groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin » concernant le nombre de médicaments.

		Groupe		P*
		Antiagrégant plaquettaire (N = 4296)	Témoin (N = 10845)	
Nombre de molécules par ordonnance		moyenne ± ET	moyenne ± ET	
Groupe total		6.27 ± 2.92	4.85 ± 2.77	8.37x 10 ⁻¹⁶⁹
Selon le sexe	Femme	6.25 ± 2.88	4.84 ± 2.74	8.67x 10 ⁻¹⁶⁹
	Homme	6.30 ± 2.97	4.87 ± 2.82	
		P _{sexe} **=0.031		
Selon l'existence ou non d'au moins une ALD	Oui	6.60 ± 2.94	5.31 ± 2.91	2.38x 10 ⁻¹³⁹
	Non	5.19 ± 2.56	4.00 ± 2.26	
		P _{Ald} ***=9.99x 10 ⁻⁹		
Tranche d'âge	81-85	6.18 ± 2.93	4.77 ± 2.77	5.97x 10 ⁻¹⁶⁹
	86-90	6.38 ± 2.92	4.93 ± 2.80	
	91-95	6.37 ± 2.95	4.96 ± 2.76	
	96-100	5.62 ± 2.28	4.59 ± 2.48	
	>100	5.52 ± 2.40	4.63 ± 2.69	

ET : écart type ; ALD : Affection de Longue Durée.

* : Comparaison des 2 groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin »

** : Comparaison selon le sexe dans le groupe « antiagrégant plaquettaire »

*** : Interaction significative entre antiagrégant plaquettaire et ALD

b) Coprescriptions

Le tableau 5 rapporte les coprescriptions à visée cardiovasculaire dans chaque groupe.

Dans le GAAP, il y avait significativement plus de prescriptions que dans le GT concernant les bêtabloquants avec respectivement 36.64% et 26.70% ($p=1.67 \times 10^{-33}$), les dérivés nitrés avec respectivement 8.54% et 4.42% ($p=3.21 \times 10^{-23}$), les inhibiteurs calciques avec respectivement 27.23% et 20.14% ($p=3.15 \times 10^{-21}$), les IEC avec respectivement 25.65% et 18.61% ($p=1.24 \times 10^{-22}$), les ARA II avec respectivement 24.23% et 20.54% ($p=7,42 \times 10^{-7}$), et les hypolipémiants avec respectivement 40.97% et 21.82% ($p=1.28 \times 10^{-125}$).

A l'inverse, il y avait significativement moins de prescription d'anticoagulants dans le GAAP comparé au GT, avec respectivement 5.10% et 18.33% ($p=6.94 \times 10^{-96}$).

Concernant la prescription de diurétiques, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes : 22.81% dans le GAAP vs 23.09% dans le GT (p=0.73).

Tableau 5 : Comparaison des deux groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin » concernant les coprescriptions de médicaments à visée cardiovasculaire

Classe thérapeutique	Groupe				P*
	Antiagrégant plaquettaire (N = 4296)		Témoin (N = 10845)		
	N	%	N	%	
Anticoagulants	219	5.10	1988	18.33	6.94×10^{-96}
Antiagrégants	25	0.58	122	1.12	2.88×10^{-3}
Dérivés nitrés	367	8.54	479	4.42	3.21×10^{-23}
Autres Diurétiques	980	22.81	2504	23.09	0.73
Bétabloquants	1574	36.64	2896	26.70	1.67×10^{-33}
Inhibiteurs Calciques	1170	27.23	2184	20.14	3.15×10^{-21}
IEC	1102	25.65	2007	18.51	1.24×10^{-22}
ARA II	1041	24.23	2228	20.54	7.42×10^{-7}
Hypolipémiants	1760	40.97	2366	21.82	1.28×10^{-125}

N : nombre ; IEC : Inhibiteurs de l'Enzyme de Conversion ; ARA II : Antagonistes des Récepteurs de l'Angiotensine II

*Comparaison des 2 groupes « antiagrégant plaquettaire » et « témoin »

3.5. Analyse spécifique du groupe antiagrégant plaquettaire

a) Spécialité du médecin prescripteur

Le tableau 6 montre la spécialité du médecin prescripteur du traitement AAP.

Malheureusement, le médecin prescripteur n'avait pu être identifié pour 11.01% des sujets.

Les médecins généralistes étaient les principaux prescripteurs d'AAP pour 84.50% des sujets, suivis des cardiologues dans 3.10% des cas. Les autres spécialistes représentaient 1,39% des prescripteurs.

Tableau 6 : Analyse de la spécialité du médecin prescripteur des antiagrégants plaquettaires dans le groupe « antiagrégant plaquettaire »

Spécialité médecin prescripteur	N	%
Médecine Générale	3630	84.50
Cardiologie	133	3.10
Ophtalmologie	15	0.35
Chirurgie vasculaire	7	0.16
Dermatologie	7	0.16
Neurologie	4	0.09
Néphrologie	3	0.07
Rhumatologie	3	0.07
Oto-rhino-laryngologie	3	0.07
Chirurgie indéterminée	3	0.07
Chirurgie urologique	3	0.07
Gynécologie	3	0.07
Médecine Interne	2	0.05
Pneumologie	2	0.05
Gastro-entérologie	1	0.02
Endocrinologie	1	0.02
Chirurgie viscérale digestive	1	0.02
Radiologie	1	0.02
Chirurgie dentaire	1	0.02
Non Identifiée	473	11.01
Total	4296	100

N : nombre

b) Durée de la prescription

Le tableau 7 rapporte la durée de prescription des AAP.

Au total, seulement 68 sujets (1.58%) du GAAP bénéficiaient d'un traitement instauré depuis moins de 3 mois (traitement de novo), et 4228 patients (98.42%) depuis au moins 3 mois (traitement chronique).

Tableau 7 : Analyse de la durée de prescription des antiagrégants plaquettaires dans le groupe « antiagrégant plaquettaire ».

Durée prescription	N	%
< 3 mois (nouvelle prescription)	68	1.58
≥ 3 – 10 mois	278	6.47
11 – 20 mois	787	18.32
21 – 30 mois	271	6.31
31 – 40 mois	244	5.68
41 – 50 mois	224	5.21
51 – 60 mois	1833	42.67
> 60 mois	591	13.76
Total	4228	98.42
Total	4296	100

N : nombre

c) Présence d'une numération formule sanguine

Parmi les 4 296 sujets du GAAP, 1 498 (34.87%) avaient bénéficié d'au moins une NFS au cours du mois d'inclusion de notre étude ou des deux mois précédents, parmi lesquels 87 patients (2.03%) avaient bénéficié de plusieurs NFS (de 2 à 4).

4. Discussion

La particularité de notre étude est d'avoir analysé l'utilisation de l'acide acétylsalicylique et du clopidogrel chez le sujet très âgé (plus de 80 ans). Nous nous sommes intéressés exclusivement à cette population car, à notre connaissance, il n'existe pas d'étude sur cette thématique dans la littérature, portant sur cette tranche d'âge.

En utilisant la base de données de la MSA, nous avons pu inclure un très grand nombre d'individus. Cela nous permet de bénéficier d'une bonne puissance statistique.

Dans la littérature, il existe peu d'études disponibles concernant l'utilisation des médicaments chez les sujets âgés, voire très âgés [25 - 28]. En 2011, Bongue *et al.* ont évalué la prescription inappropriée chez les sujets de plus de 75 ans, selon les critères adaptés à la population française définis par Laroche *et al.* [26]. Dans cette étude, plus de la moitié des sujets était concernés par au moins une prescription inappropriée. Les trois classes médicamenteuses les plus représentées étaient les vasodilatateurs cérébraux, les molécules aux propriétés anti-muscariniques et les benzodiazépines à demi-vie longue [25]. Une étude suédoise de 2012, menée par Wastesson *et al.*, a comparé les prescriptions médicamenteuses chez des sujets octogénaires, nonagénaires et centenaires. Elle a permis de mettre en évidence une répartition différente des médicaments à visée cardiovasculaire entre les centenaires et les deux autres groupes, avec une prescription moins importante d'antithrombotiques chez les centenaires [27]. Une autre étude de Bongue *et al.*, observationnelle descriptive sur 10 ans, a permis d'identifier les facteurs de risques potentiels de prescriptions inappropriées, représentés par le vieillissement, le nombre important de molécules, la multiplication des ordonnances, le sexe féminin, les personnes âgées vivant seules, et un bas niveau éducatif [28].

Quelques travaux se sont intéressés à la prescription de molécules à visée cardiovasculaire. Ainsi, l'étude de Di Bari *et al.* a montré qu'après un infarctus du myocarde, l'association de molécules à visée cardiovasculaire (AAP, statines, IEC ou ARA II, bêtabloquants) diminuait le risque de mortalité et d'hospitalisations cardiovasculaires à tout âge. En effet, le taux de mortalité diminuait en fonction du nombre de molécules associées [29]. Une étude de 2015, menée par Gentes *et al.*, s'est penchée sur les prescriptions à visée cardiovasculaire potentiellement inappropriées et a conclu que l'acide acétylsalicylique était la prescription inappropriée la plus fréquente [30].

Dans la population de notre étude (15 141 personnes âgées de plus de 80 ans), le nombre de femmes était supérieur à celui des hommes (61.31% vs 38.69%), correspondant à la distribution démographique de la population française [31]. La répartition dans les deux groupes (GAAP et GT) était similaire. On notait qu'il existait plus de femmes dans le GT que dans le GAAP. En 2012, Manckoundia *et al.* ont étudié la prévalence de la prescription des hypolipémiants dans une population très âgée semblable à la nôtre. Ils retrouvaient la même distribution par genre [32].

Dans la population de notre étude, le taux de prescription d'AAP était de 28.4%. Dans la littérature, cette prévalence est variable. Dans une population âgée de plus de 65 ans, autonome et vivant à domicile, Pilotto *et al.* rapportaient un taux de prescription similaire au nôtre, avec 23.7% des personnes âgées de 75-84 ans et 28.6% des sujets de plus de 85 ans sous AAP [33]. Gu *et al.* retrouvaient un taux de prescription de 54% chez les américains âgés de plus de 80 ans, largement supérieur à celui de notre étude [34]. Dans l'étude de Kaufman *et al.*, ce taux se situait entre 23 et 39% selon le genre, chez des sujets âgés de plus de 65 ans [34]. La différence importante entre notre étude et celle de Gu *et al.* concernant ce taux pourrait s'expliquer par la prévalence supérieure du nombre de décès dus aux maladies cardiovasculaires aux Etats-Unis [36], ainsi qu'une importante prescription d'aspirine dans le cadre de la prévention primaire [37].

D'après le tableau 2, l'âge supérieur à 100 ans est associé à une augmentation de la prescription d'AAP, alors qu'il existe une certaine stabilité de la prescription dans les autres tranches d'âge. Cette variation diffère de celle observée dans l'étude de Wastesson *et al.*, qui retrouvait une diminution de la prescription des anti-thrombotiques chez les sujets centenaires par rapport aux octogénaires et aux nonagénaires [27]. Cette différence peut s'expliquer par une distribution différente des tranches d'âge et la faible représentativité des centenaires dans notre étude. En effet, si on modifiait la distribution des tranches d'âge de la population de notre étude par décennies et non par tranches de 5 ans, en incluant les personnes âgées de 100 ans dans la dernière tranche d'âge (qui ne comprendrait alors pas uniquement les personnes de plus de 100 ans dans ce cas), nous montrerions une stabilité du taux de prescription d'AAP (28.16% pour les octogénaires, 29.44% pour les nonagénaires et 28.57% pour les centenaires). Ainsi, ce résultat concorderait plus avec celui obtenu par l'équipe de Wastesson.

Dans notre étude, le taux de prescription d'AAP chez les hommes était supérieur à celui des femmes (31.16% vs 26.60%). Cette différence peut s'expliquer par une prévalence plus

importante des cardiopathies ischémiques et des maladies cérébro-vasculaires dans la population masculine [3, 4].

Dans notre population, le nombre moyen d'ALD par sujet était de 2.1 affections dans le GAAP et de 1.9 affections dans le GT. Ces chiffres montrent que les sujets traités par AAP n'avaient pas significativement plus de pathologies chroniques déclarées en ALD que ceux ne prenant pas d'AAP. A l'heure actuelle, il n'existe aucune définition consensuelle de la polyopathie. Selon Marengoni *et al.*, celle-ci est définie par « la coexistence d'au moins 2 maladies chroniques chez un même individu » [38]. Ainsi, en considérant que les individus du GAAP ont environ 2 ALD, associées aux éventuelles pathologies chroniques non déclarées en ALD, les sujets de ce groupe étaient polyopathologiques, d'autant plus qu'ils étaient également polymédiqués car ils recevaient en moyenne 6,27 molécules par jour (contre 4,85 dans le GT). Compte-tenu du fait que certains patients peuvent consommer quotidiennement des médicaments sans que ceux-ci ne soient justifiés, il faut rester prudent avant d'établir une relation entre polymédication et polyopathie.

Un total de 76.89 % individus du GAAP présentaient au moins une ALD alors que 64.91% des sujets du GT bénéficiaient d'une prise en charge pour une ou plusieurs ALD, avec une différence significative entre les deux groupes. Cette différence peut s'expliquer par le fait que certaines des indications des AAP concernent les ALD 1, 3 et 13 [8, 9]. Elle peut également être liée à une proportion plus importante de comorbidités cardiovasculaires sévères (HTA, diabète) chez les personnes traitées par AAP, justifiant d'une prise en charge en ALD. Cette hypothèse est en partie confortée par le fait que la pathologie la plus représentée parmi les ALD était la maladie coronarienne (27.96%). Les autres pathologies les plus retrouvées étaient l'HTA sévère, le diabète, l'insuffisance cardiaque, l'artériopathie périphérique et l'AVC. Hormis l'insuffisance cardiaque, celles-ci étaient significativement plus représentées dans le GAAP que dans le GT

Dans notre population, nous avons constaté qu'il existait une plus faible prévalence des AVC déclarés en ALD (4.8%) par rapport à l'étude transversale de Schnitzer *et al.*, qui montrait une prévalence des AVC, en France, de 6.1% chez les sujets âgés de 75 à 84 ans et de 9.5% chez ceux âgés de plus de 85 ans [39]. Ceci pourrait s'expliquer par l'existence d'une sous-déclaration en ALD, potentiellement liée à une négligence de la part du médecin, ou à l'absence de séquelles graves. Pourtant, d'après l'étude de Béjot *et al.*, environ 40% des AVC chez les sujets âgés de plus de 80 ans entraînaient un handicap modéré à sévère [40].

Dans notre population, nous avons constaté un faible taux de troubles neurocognitifs majeurs (6.17 %), contrairement à l'étude de Ramarosan *et al.* [40]. Dans ce travail, la prévalence des démences chez les sujets âgés de 75 ans et plus, était estimée à 17.8% en France. Ce résultat est surprenant car les sujets du GAAP, compte-tenu de leurs comorbidités cardiovasculaires, étaient plus exposés au risque de développer un trouble neurocognitif majeur [42 - 44]. Une des hypothèses pouvant expliquer la faible prévalence des troubles neurocognitifs majeurs dans notre population est qu'ils restent sous-diagnostiqués, d'où une sous-déclaration en ALD qui en découle. En effet, des études ont noté que le nombre de troubles neurocognitifs majeurs non diagnostiqués varie de 24 à 72% [45].

Concernant le nombre de molécules par ordonnance, les sujets traités par AAP consommaient significativement plus de molécules par jour que ceux du GT (6.27 contre 4.85 molécules). Cette différence pourrait être expliquée par une proportion plus importante de pathologies graves dans le GAAP (76.89% des sujets du GAAP avaient au moins une ALD et il existait 2.1 ALD par individu en moyenne) que dans le GT (64.91% des cas avec au moins une ALD, 1.9 ALD par individu). Les patients du GAAP présentaient également plus de comorbidités cardiovasculaires qui peuvent nécessiter l'association de plusieurs molécules afin d'atteindre l'objectif de prévention (ex : HTA, diabète, dyslipidémie) [16, 46]. Selon l'étude de Lenzi *et al.*, cette association de molécules à visée cardiovasculaire (IEC ou ARA II, statines, bêtabloquants, et AAP) réduit la mortalité post-infarctus à tout âge [21]. Néanmoins, la population du GAAP, avec au moins cinq principes actifs différents en moyenne, présentait une polymédication qui est associée à un risque d'effets indésirables augmentant de façon exponentielle [47].

Chez les sujets âgés de plus de 95 ans, nous avons constaté une diminution du nombre de molécules dans les deux groupes [tableau 4]. Dans la population centenaire du travail de Wastesson *et al.*, des résultats similaires étaient retrouvés : 5.1 molécules chez les sujets centenaires, contre 5.7 chez les nonagénaires [27].

Notre étude s'est également intéressée aux prescriptions associées de médicaments cardiovasculaires dans les deux groupes. Parmi les sujets du GAAP, 41% recevaient un traitement hypolipémiant, 36.64% un bêtabloquant, 27.23% un inhibiteur calcique, 25.65% un IEC et 24.23% un ARA 2. Ces traitements étaient significativement plus utilisés dans le GAAP que dans le GT. Ce résultat s'explique par la présence plus importante de comorbidités cardiovasculaires dans le GAAP (maladie coronarienne, HTA, diabète ou artériopathie). Le

GAAP prenait moins d'anticoagulants et autres AAP (prasugrel, ticagrélor...) que le GT, afin de limiter l'augmentation du risque hémorragique liée à cette association [48, 49].

En revanche, nous avons été surpris de constater des taux de prescription de diurétiques similaires entre les deux groupes (22.81% dans le GAAP et 23.09% dans le GT), alors qu'il y avait plus d'insuffisances cardiaques graves dans le GT (29.23%) que dans le GAAP (20.88%). Selon les recommandations de bonne pratique de l'European Society of Cardiology, un traitement par diurétique de l'anse peut être indiqué dans l'insuffisance cardiaque aiguë ou chronique avec signes congestifs persistants [50]. Cependant, il n'existait pas de différence significative de répartition entre les différentes classes de diurétiques dans notre population.

Dans notre population, 84.50% des prescriptions initiales d'AAP étaient réalisées par des médecins généralistes. Seulement 3.10% et 0.09% des prescriptions étaient initiées par les cardiologues et les neurologues. Ces résultats semblent sous-estimer les taux de prescription d'AAP par ces spécialistes, car nous n'avons accès qu'aux données de prescription remontant au mois de mars 2010. En effet, 13.74% des patients sous AAP bénéficiaient déjà de ce traitement avant cette date, il est donc possible que le prescripteur initial n'était pas un médecin généraliste mais un cardiologue ou un neurologue à la suite d'un infarctus du myocarde ou d'un AVC.

L'un des objectifs de notre étude était d'analyser si le traitement par AAP était prescrit récemment ou de façon chronique. Parmi les patients sous AAP, 1.58% prenaient ce traitement depuis moins de 3 mois. Ainsi, la quasi-totalité (98.42%) des patients bénéficiait de ce traitement de façon chronique. Ceci nous paraît cohérent car les AAP sont indiqués dans la prévention secondaire des maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires. Par ailleurs, la faible incidence de ces maladies, ne dépassant pas 2% par an [40, 51], est une autre explication au faible taux d'introduction des AAP.

Dans notre travail, un peu plus d'un tiers des patients sous AAP avaient bénéficié d'au moins une NFS au cours des 3 mois analysés (janvier, février et mars 2015). Dans la littérature, nous n'avons pas trouvé de recommandation officielle concernant la surveillance biologique d'un traitement par AAP. Cependant, Black *et al.* ont démontré que l'utilisation prolongée d'aspirine était associée à une plus grande prévalence d'anémie par carence martiale chez le sujet âgé de 75 ans ou plus [52].

Notre étude comporte quelques limites. La première limite est un biais de recrutement, lié à l'utilisation des données de la MSA. En effet, bien que l'agriculture et la production de vin

soient fortement représentées en Bourgogne, l'assurance maladie des agriculteurs et de leurs ayants-droits ne représente qu'une partie des sujets âgés de plus de 80 ans de la région. La deuxième limite est liée au fait que nous n'avons pas eu accès à l'intégralité du dossier médical des sujets inclus. Effectivement, seules les ALD selon le code CIM-10 étaient connues. Malgré cela, cette limite n'a pas entraîné de biais pour l'interprétation de nos résultats car, en règle générale, les pathologies graves sont déclarées en ALD. Troisièmement, il peut exister un biais de mesure lié à une éventuelle automédication, qui entraînerait une sous-estimation du nombre de médicament. Etant donné que nous nous sommes appuyés sur le nombre de molécules présentes sur l'ordonnance, les médicaments délivrés sans ordonnance n'ont pas été pris en compte. Toutefois, cette limite concerne également la plupart des études sur l'évaluation de la consommation médicamenteuse à partir de base de données. En effet, pour évaluer l'automédication chez les patients, il est nécessaire d'utiliser des données déclaratives, donc subjectives.

5. Conclusion

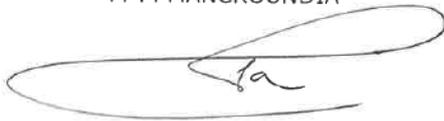
Les AAP constituent une des principales classes médicamenteuses de la prise en charge des maladies cardiovasculaires ou cérébrovasculaires d'origine ischémique. Depuis la seconde moitié du XX^{ème} siècle, l'efficacité de l'aspirine et du clopidogrel sur la morbidité cardiovasculaire n'est plus à démontrer. Néanmoins, son utilisation prolongée chez le sujet très âgé, par son risque de saignement et d'anémie, reste controversée.

Devant l'augmentation croissante de l'espérance de vie et donc, de la prévalence des maladies cardiovasculaires et cérébrovasculaires, l'usage des AAP est très répandu chez le sujet très âgé. Malgré cela, seulement quelques études se sont intéressées à la prescription des AAP dans cette population.

En s'intéressant à la prescription des AAP chez les personnes âgées de plus de 80 ans affiliées à la MSA de Bourgogne, notre travail a mis en évidence que plus d'un quart de la population consommait des AAP. Les sujets sous AAP présentaient une polymédication (5 molécules ou plus) et une polypathologie, principalement composée d'affections cardiovasculaires, justifiant la prescription de cette molécule. Malgré les effets indésirables potentiels, un faible nombre de sujets bénéficiaient d'une surveillance biologique. Une meilleure surveillance biologique, mais aussi clinique, semble nécessaire afin de limiter le risque iatrogène. Celle-ci doit être majoritairement assurée par le médecin généraliste, prescripteur principal des AAP, qui est également le mieux placé pour juger l'intérêt du maintien de ce médicament en fonction de la situation de chaque patient.

Le Président du jury,

Pr P. MANCKOUNDIA



Vu et permis d'imprimer

Dijon, le 3 Septembre 2016

Le Doyen



Pr. F. HUET

Bibliographie

1. Organisation Mondiale de la Santé (OMS). OMS | Vieillissement et santé [Internet]. WHO. 2015 [cité 31 mai 2016]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs404/fr/>
2. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2016 Update A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2016;133:e38-360.
3. Les cardiopathies ischémiques / Maladies cardio-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-cardiopathies-ischemiques>
4. Les maladies cérébro-vasculaires / Maladies cardio-vasculaires / Maladies chroniques et traumatismes / Dossiers thématiques / Accueil [Internet]. [cité 14 juin 2016]. Disponible sur : <http://www.invs.sante.fr/Dossiers-thematiques/Maladies-chroniques-et-traumatismes/Maladies-cardio-vasculaires/Les-maladies-cerebro-vasculaires>
5. OMS | Principales causes de mortalité dans le monde [Internet]. WHO. 2014 [cité 16 juin 2016]. Disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/fr/>
6. Philippe F, Danchin N, Quentzel S, Cambou JP. Utilisation des classes thérapeutiques majeures en prévention cardiovasculaire chez le sujet âgé suivi en consultation de cardiologie. Résultats de l'enquête ELIAGE. *Ann Cardio Angeiol*. 2004;53:339-46.
7. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires - Recommandations [Internet]. 2012. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/31f541bfa5cbe1460f1a25ce11ba6550.pdf
8. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Bon usage des agents antiplaquettaires - Argumentaire [Internet]. 2012. Disponible sur : http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-07/argumentaire-aap_bon_usage_agents_antiplaquetitaires.pdf
9. Gómez-Huelgas R, Giner-Galvañ V, Mostaza JM, Cuende JI, de Miguel-Yanes JM, Rovira E, et al. Unanswered clinical questions in the management of cardiometabolic risk in the elderly: a statement of the Spanish society of internal medicine. *BMC Cardiovascular Disorders*. 2014;14:193.
10. Godier A, Martin A-C. Anticoagulants et antiagrégants plaquettaires: quelle place pour quels risques? Godier A, Martin A-C, médecins. Congrès de la Société Française d'Anesthésie et de Réanimation : Urgences vitales ; 2013 ; Paris.

11. Levesque H, Lafont O. L'aspirine à travers les siècles: rappel historique. *Rev Med Interne*. 2000;21(Suppl 1):8-17.
12. Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé. Analyse des ventes de médicaments en France en 2013 [Internet]. Juin 2014. [cité 20 juin 2016]. Disponible sur : http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/3df7b99f8f4c9ee634a6a9b094624341.pdf
13. Serebruany VL, Fortmann SD. Viewpoint: « Underutilisation of novel antiplatelet agents – myths, generics, and economics »: *Thromb Haemost*. 2014;112:4-9.
14. Steg PG, James SK, Atar D, Badano LP, Lundqvist CB, et al. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation : The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart*. 2012;33:2569-619.
15. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation : Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europ Heart*. 2016;37:267-315.
16. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice : The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Europ Heart*. 2016;37:2315-2381.
17. Institut Nationale de la Statistique et des Etudes Economiques (INSEE) - Santé - Principales causes de décès des personnes âgées en 2013 [Internet]. [cité 21 juin 2016]. Disponible sur : http://www.insee.fr/fr/themes/tableau.asp?reg_id=0&ref_id=NATSOS06220
18. Sandercock PAG, Counsell C, Tseng M-C, Cecconi E. Oral antiplatelet therapy for acute ischaemic stroke. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;CD000029.
19. Krumholz HM, Chen Y, Radford MJ. Aspirin and the treatment of heart failure in the elderly. *Arch Intern Med*. 2001;161:577-82.
20. Charles F, Nanette K, Wenger, Jackson. *Cardiovascular Disease in the Elderly*. Rev Esp Cardiol (Eng Ed). 2011;64:697-712.
21. Lenzi J, Rucci P, Castaldini I, Protonotari A, Pasquale GD, Martino MD, et al. Does age modify the relationship between adherence to secondary prevention medications

- and mortality after acute myocardial infarction? A nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2014;71:243-50.
22. Silagy CA, McNeil JJ, Donnan GA, Tonkin AM, Worsam B, Campion K. Adverse effects of low-dose aspirin in a healthy elderly population. *Clin Pharmacol Ther.* 1993;54:84-9.
 23. Connolly BJ, Pearce LA, Kurth T, Kase CS, Hart RG. Aspirin Therapy and Risk of Subdural Hematoma: Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2013;22:444-8.
 24. Kragh AM, Waldén M, Apelqvist A, Wagner P, Atroshi I. Bleeding and first-year mortality following hip fracture surgery and preoperative use of low-dose acetylsalicylic acid: an observational cohort study. *BMC Musculoskelet Disord.* 2011;12:254.
 25. Bongue B, Laroche ML, Gutton S, Colvez A, Guéguen R, Moulin JJ, et al. Potentially inappropriate drug prescription in the elderly in France: a population-based study from the French National Insurance Healthcare system. *Eur J Clin Pharmacol.* 2011;67:1291-9.
 26. Laroche M-L, Charmes J-P, Merle L. Potentially inappropriate medications in the elderly: a French consensus panel list. *Eur J Clin Pharmacol.* 2007;63:725-31.
 27. Wastesson JW, Parker MG, Fastbom J, Thorslund M, Johnell K. Drug use in centenarians compared with nonagenarians and octogenarians in Sweden: a nationwide register-based study. *Age Ageing.* 2012;41:218-24.
 28. Bongue B, Naudin F, Laroche M-L, Galteau M-M, Guy C, Guéguen R, et al. Trends of the potentially inappropriate medication consumption over 10 years in older adults in the East of France. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:1125-33.
 29. Di Bari M, Esposti LD, Veronesi C, Pecorelli S, Fini M, Baldasseroni S, et al. Combination evidence-based therapy is effective in the oldest « old patients » following myocardial infarction. The « Salute e Benessere nell'Anziano » (SeBA) observational study. *Intern Emerg Med.* 2016;11:677-685.
 30. Gentes É, Hertzog M, Vogel T, Lang PO. Grande fréquence des prescriptions médicamenteuses à visée cardiovasculaire potentiellement inappropriées dans la population âgée. *Presse Med.* 2015;44:e41-50.
 31. Insee - Population - Bilan démographique 2015 - Pyramides des âges au 1er janvier (France métropolitaine) [Internet]. [cité 13 juill 2016]. Disponible sur : <http://www.insee.fr/fr/ppp/bases-de-donnees/donnees-detaillees/bilan-demo/pyramide/pyramide.htm?lang=fr&champ=fm>
 32. Manckoundia P, Lorenzini M, Disson-Dautriche A, Petit J-M, Lorcerie B, Debost E, et al. Assessment of the use of hypolipidemic agents (HAs), mainly statins, in elderly

subjects aged 80 years and more in Burgundy: analysis of 13,211 patients. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;55:101-5.

33. Pilotto A, Franceschi M, Vitale D, Zaninelli A, Masotti G, Rengo F, et al. Drug use by the elderly in general practice: effects on upper gastrointestinal symptoms. *Eur J Clin Pharmacol.* 2005;62:65-73.
34. Gu Q, Dillon CF, Eberhardt MS, Wright JD, Burt VL. Preventive Aspirin and Other Antiplatelet Medication Use Among U.S. Adults Aged ≥ 40 Years: Data from the National Health and Nutrition Examination Survey, 2011-2012. *Public Health Rep.* 2015;130:643-54.
35. Kaufman DW, Kelly JP, Rosenberg L, Anderson TE, Mitchell AA. Recent patterns of medication use in the ambulatory adult population of the United States: the Slone survey. *JAMA.* 2002;287:337-44.
36. National Vital Statistics Reports Volume 65, Number 5 June 30, 2016 Deaths: Leading Causes for 2014 - nvsr65_05.pdf [Internet]. [cité 20 juill 2016]. Disponible sur : http://www.cdc.gov/gate2.inist.fr/nchs/data/nvsr/nvsr65/nvsr65_05.pdf
37. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 2013;128:721-8.
38. Marengoni A, Angleman S, Melis R, Mangialasche F, Karp A, Garmen A, et al. Aging with multimorbidity: A systematic review of the literature. *Ageing Res Rev.* 2011;10:430-9.
39. Schnitzler A, Woimant F, Tuppin P, de Peretti C. Prevalence of Self-Reported Stroke and Disability in the French Adult Population: A Transversal Study. *PLoS One* [Internet]. 18 déc 2014 [cité 22 juill 2016];9(12). Disponible sur : <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4270760/>
40. Béjot Y, Rouaud O, Jacquin A, Osseby G-V, Durier J, Manckoundia P, et al. Stroke in the Very Old : Incidence, Risk Factors, Clinical Features, Outcomes and Access to Resources – A 22-Year Population-Based Study. *Cerebrovasc Dis.* 2010;29:111-21.
41. Ramarosan H, Helmer C, Barberger-Gateau P, Letenneur L, Dartigues J-F. Prévalence de la démence et de la maladie d'Alzheimer chez les personnes de 75 ans et plus: données réactualisées de la cohorte PAQUID (French). *Rev Neurol (Paris).* 2003;159:405-11.
42. Plassman BL, Williams J, John W, Burke JR, Holsinger T, Benjamin S. Systematic Review: Factors Associated With Risk for and Possible Prevention of Cognitive Decline in Later Life. *Ann Intern Med.* 2010;153:182-93.
43. Xu W, Tan L, Wang H-F, Jiang T, Tan M-S, Tan L, et al. Meta-analysis of modifiable risk factors for Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr.* 2015;86:1299-306.

44. Lüders S, Schrader J. [Dementia and hypertension]. *Dtsch Med Wochenschr.* 2015;140:1599-603.
45. Relkin N. Screening and early diagnosis of dementia. *Am J Manag Care.* 2000;6(22 Suppl):S1111-S1124.
46. Dupont C, Verloop D, Chantelou M-L, Defebvre MM, Pr Puisieux F, Beuscart JB. Prescriptions médicamenteuses chez les personnes âgées de 75 ans et plus en soins de ville et en EHPAD sans pharmacie à usage intérieur dans le Nord-Pas-de-Calais. 2013 [cité 23 juin 2015]; Disponible sur : http://www.ars.nordpasdecalais.sante.fr/fileadmin/NORD-PAS-DE-CALAIS/etudes/prescriptions_chez_les_personnes_agees_2013.pdf
47. Klarin I, Wimo A, Fastbom J. The association of inappropriate drug use with hospitalisation and mortality: a population-based study of the very old. *Drugs Aging.* 2005;22:69-82.
48. Steinberg BA, Kim S, Piccini JP, Fonarow GC, Lopes RD, Thomas L, et al. Use and associated risks of concomitant aspirin therapy with oral anticoagulation in patients with atrial fibrillation: insights from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF) Registry. *Circulation.* 2013;128:721-8.
49. Azoulay L, Dell'Aniello S, Simon T, Renoux C, Suissa S. The concurrent use of antithrombotic therapies and the risk of bleeding in patients with atrial fibrillation : *Thromb Haemost.* 2013;109:431-9.
50. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Böhm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. *Eur J Heart Fail.* 2012;14:803-69.
51. Driver JA, Djoussé L, Logroscino G, Gaziano JM, Kurth T. Incidence of cardiovascular disease and cancer in advanced age: prospective cohort study. *BMJ.* 2008;337:a2467 ou 1-8 ?.
52. Black DA, Fraser CM. Iron deficiency anaemia and aspirin use in old age. *Br J Gen Pract.* 1999;49:729-30.

TITRE DE LA THESE :

EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES CHEZ LA PERSONNE AGEE : étude observationnelle portant sur une population ambulatoire de 15 141 personnes âgées de plus de 80 ans, affiliées à la Mutualité Sociale Agricole (MSA) de Bourgogne.

AUTEUR : JEAN-BAPTISTE BUZENS

RESUME :

Introduction : Les maladies cardiovasculaires ont une prévalence importante chez les personnes âgées. Les antiagrégants plaquettaires (AAP) ont un rôle fondamental dans la prévention secondaire des maladies ischémiques. Actuellement, peu d'études se sont intéressées à l'utilisation de cette classe médicamenteuse chez le sujet très âgé. Nous avons mené une étude observationnelle afin d'évaluer la prescription des AAP dans une population très âgée.

Méthodes : Il s'agit d'une étude observationnelle, rétrospective et descriptive portant sur des sujets âgés de plus de 80 ans, affiliés à la Mutualité Sociale Agricole de Bourgogne, pour qui une ordonnance de médicaments a été remboursée durant le mois de mars 2015. Les caractéristiques (données démographiques, comorbidités, nombre de molécules par ordonnance et coprescriptions) des personnes traitées par AAP (aspirine et/ou clopidogrel) ont été comparées à celles ne recevant pas d'AAP. Dans le groupe AAP, nous avons également analysé la spécialité du médecin prescripteur, la durée du traitement et l'existence d'une surveillance biologique.

Résultats : Au total, 15 141 personnes âgées en moyenne de 86,43 ans, majoritairement des femmes (61,41%) ont été incluses. Parmi celles-ci, 28,37% étaient traitées par aspirine et/ou clopidogrel. Dans le groupe AAP, les sujets étaient plus âgés que dans le groupe sans AAP (86,61 vs 86,36, $p=6,38 \times 10^{-4}$). Dans le 1^{er} groupe, il y avait moins de femmes que dans le 2^{ème} groupe (57,47% vs 62,83%, $p=1,38 \times 10^{-2}$). Significativement plus de personnes sous AAP bénéficiaient d'au moins une Affection de Longue Durée déclarée (76,89% vs 64,91%, $p=3,72 \times 10^{-46}$), et notamment celles en rapport avec des pathologies cardiovasculaires. Dans le groupe AAP, le nombre moyen de molécules par ordonnance était significativement plus important (6,27 vs 4,85 molécules, $p=8,37 \times 10^{-169}$), et en diminution avec le vieillissement des sujets ($p=1,53 \times 10^{-5}$). Hormis les anticoagulants, les molécules à visée cardiovasculaire étaient significativement plus prescrites chez les patients traités par AAP que chez ceux qui ne l'étaient pas. Très majoritairement, le traitement par aspirine et/ou clopidogrel était prescrit par un médecin généraliste (84,50%) de façon chronique (98,42%). Une surveillance biologique par numération formule sanguine était présente dans seulement 36,89% des cas.

Discussion et conclusion : Dans notre étude, les sujets inclus présentaient une polyopathie et une polymédication. La prévalence des maladies cardiovasculaires et, par conséquent, des coprescriptions à visée cardiovasculaire étaient plus importantes chez les personnes traitées par AAP. Ce traitement était majoritairement prescrit par un médecin généraliste sur une période prolongée.

MOTS-CLES : ANTIAGREGANTS PLAQUETTAIRES, ASPIRINE, POLYPATHOLOGIE, POLYMEDICATION, SUJET TRES AGE,