

UNIVERSITÉ PARIS DIDEROT - PARIS 7
FACULTÉ DE MÉDECINE

Année 2015__

n° _____

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

PAR

NOM : GUNGORMEZ Prénoms : Ertugrul
Date et Lieu de naissance : 20/04/1986 à Clermont-Ferrand

Présentée et soutenue publiquement le : __07/10/2015__

**EVALUATION DE LA PRESCRIPTION DES ANTI-
INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS CHEZ LE SUJET ÂGE**

Président de thèse : **Professeur BERGMANN Jean-François**
Directeur de thèse : **Professeur LEPOUTRE Bruno**
Membres du jury : **Professeur GUILLAUSSEAU Pierre-Jean**
Professeur MOULY Stéphane

DES de médecine générale

Remerciements

Mes remerciements vont à mon Président de thèse le Professeur Bergmann, pour avoir accepté de présider ma thèse.

A mon directeur de thèse le Pr Lepoutre, pour son aide tout au long de ce travail, sa grande disponibilité et ses précieux conseils dans la rédaction de ma thèse, mais aussi de manière générale pour mon futur exercice. Je le remercie aussi de m'avoir permis de passer un très agréable stage d'internat, riche en expériences médicales et humaines. Je tiens surtout à le remercier pour m'avoir toujours soutenu au cours de mon internat et pour son aide qui m'a été très précieuse. Je lui suis éternellement reconnaissant.

Au Professeur Guillausseau et au Professeur Mouly, je vous remercie d'avoir accepté de participer à ma soutenance de thèse comme jury.

A Rajou, mon épouse, pour avoir été une source de motivation et de détermination malgré toutes les épreuves traversées. Pour ton optimisme sans faille, ta bonne humeur, ton soutien, ta patience, ton aide tout au long de ce travail surtout pour les tâches qui nécessitaient une intervention extérieure. Je te remercie de tout cœur, toi, qui illumine mon cœur et mon esprit.

A mes parents, pour m'avoir toujours soutenu et motivé, quel que soit l'entreprise dans laquelle je me suis engagé. Aucun mot ne serait suffisant pour exprimer mon immense gratitude et l'amour que je vous porte.

A mes amis, en particulier Moh et Zish, qui ont été toujours présents depuis le début de mes études médicales, qui sont comme des frères pour moi. On s'est construit ensemble et soutenus à tout moment, pour devenir des hommes et je l'espère des médecins responsables et dévoués à nos idéaux.

Liste des abréviations

AFSSAPS : Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdien

AMM : autorisation de mise sur le marché

ANDEM : Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale

ANSM : Agence nationale de sécurité du médicament

ATCD : antécédents

ARAI : antagoniste du récepteur de l'angiotensine II

AVK : anti-vitamine K

Cox : cyclooxygénase

Coxib : inhibiteur spécifique de la cyclooxygénase

DFG : débit de filtration glomérulaire

DPC : développement professionnel continu

EI : effets indésirables

EIM : effet indésirable médicamenteux

EPP : évaluation des pratiques professionnelles

FDR : facteur de risque

FDR CV : facteur de risque cardiovasculaire

FMC : formation médicale continue

HAS : haute autorité de santé

HTA : hypertension artérielle

HPST : hôpital, patient, santé, territoire

IC : insuffisance cardiaque

IEC : inhibiteur de l'enzyme de conversion

IDM : infarctus du myocarde

IRA : insuffisance rénale aiguë

IPP : inhibiteur de la pompe à protons

ISRS : inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine

MDRD : modification of the diet in renal disease

NICE : National Institute for health and Care Excellence

OMI : œdèmes des membres inférieurs

RCP : résumé des caractéristiques du produit

RGO : reflux gastro-œsophagien

TA : tension artérielle

UGD : ulcère gastroduodéal

URCAM : Union générale des caisses d'assurance maladie

SOMMAIRE

INTRODUCTION	P 9
PREREQUIS	P 12
1. GENERALITES SUR LES ANTI-INFLAMMATOIRES NON STEROÏDIENS	P 12
1.1 RAPPEL SUR LES PROSTAGLANDINES	P 12
1. 2 PRINCIPALES CARACTERISTIQUES DES AINS	P 13
1. 2. 1 DEFINITION	P 13
1. 2. 2 PROPRIETES THERAPEUTIQUES	P 15
1.2. 3 VOIES D'ADMINISTRATION	P 16
1.2. 4 PRINCIPAUX EFFETS INDESIRABLES	P 17
1.2.4. 1 TOXICITE RENALE	P 18
1.2.4. 2 TOXICITE DIGESTIVE	P 22
1.2.4. 3 TOXICITE CARDIOVASCULAIRE	P 26
1.2.4. 4 TOXICITE HEPATIQUE	P 30
1.2.4. 5 EFFETS SECONDAIRES CUTANES	P 31
1.2.4. 6 EFFETS NEUROPSYCHIQUES ET SENSORIELS	P 31
1.2. 5 INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES	P 33
1.2. 6 CARACTERISTIQUES DE LA PRESCRIPTION DES AINS	P 35
2. PARTICULARITES DU SUJET AGE	P 36
2.1 DEFINITION ET DONNEES CHIFFREES	P 36
2.2 IATROGENIE MEDICAMENTEUSE CHEZ LE SUJET AGE	P 36
2.2. 1 DEFINITIONS DE LA IATROGENIE	P 36
2.2. 2 LES FACTEURS DE IATROGENIE PATIENTS DEPENDANTS	P 37
2.2. 3 LES FACTEURS DE IATROGENIE MEDECIN DEPENDANTS	P 40
2.2. 4 MORBI-MORTALITE	P 42
2.2. 5 CLASSES THERAPEUTIQUES EN CAUSE D'EIM	P 43

2.2. 6 AUTOMEDICATION DES PERSONNES AGEES ET ROLE DU MG	P 43
3. EVALUATION DES PRATIQUES PROFESSIONNELLES	P 45
3. 1 DEFINITION ET PRINCIPE GENERAL	P 45
3. 2 LES DIFFERENTES APPROCHES ET METHODES D'EPP	P 47
4. RECOMMANDATIONS DE PRESCRIPTION CHEZ LE LA PERSONNE AGEE	P 48
MATERIELS ET METHODES	P 54
1. ETUDE QUALITATIVE PAR REALISATION D'ENTRETIENS INDIVIDUELS	P 55
1. 1 CHOIX DE LA METHODE QUALITATIVE	P 55
1. 2 QUESTIONNAIRE D'ENTRETIEN INDIVIDUEL	P 58
1. 3 RECUEIL ET ANALYSE DES DONNEES	P 61
2. DOCUMENT D'INFORMATION SUR LES MODALITES DE L'ETUDE	P 61
3. ETUDE QUANTITATIVE	P 62
3. 1 POPULATION ETUDIEE	P 62
3. 2 METHODE D'EVALUATION UTILISEE : L'AUDIT CLINIQUE CIBLE	P 63
3. 3 CHOIX DU REFERENTIEL	P 64
3. 4 CRITERES EVALUES DANS L'AUDIT : LA GRILLE DE RECUEIL	P 66
4. AUTRES VARIABLES RECUEILLIES	P 70
4. 1 CARACTERISTIQUES DES PATIENTS	P 70
4. 2 ANTECEDENTS MEDICAUX DES PATIENTS	P 71
4. 3 TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX DES PATIENTS	P 71
4. 4 DONNEES BIOLOGIQUES DES PATIENTS	P 72
4. 5 CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTIONS DES AINS	P 72
5. OBJECTIFS DE L'ETUDE	P 72
RESULTATS	P 74
1. ETUDE QUALITATIVE	P 75
1. 1 CARACTERISTIQUES DE L'ECHANTILLON	P 75

1. 2 RESULTATS DE L'ETUDE QUALITATIVE	P 76
1. 3 RESUME DES PRINCIPAUX RESULTATS	P 103
2. ETUDE QUANTITATIVE AVEC ANALYSE DESCRIPTIVE RETROSPECTIVE	P 108
2. 1 CARACTERISTIQUES DE LA POPULATION	P 108
2. 2 DONNEES CONCERNANT LA PRESCRIPTION DES AINS	P 113
2. 3 EVALUATION QUANTITATIVE SELON LA GRILLE D'EVALUATION	P 120
2.3. 1 AVANT LA PRESCRIPTION	P 120
2.3. 2 PENDANT LA PRESCRIPTION	P 126
2.3. 3 APRES LA PRESCRIPTION	P 130
DISCUSSION	P 133
1. DISCUSSION GENERALE SUR L'ETUDE ET SES LIMITES	P 134
2. DISCUSSION LIEE A LA POPULATION ET AUX CARACTERISTIQUES DE PRESCRIPTION DES AINS	P 138
3. DISCUSSION SUR LES RESULTATS DE LA GRILLE D'EVALUATION	P 149
4. ACTIONS D'AMELIORATIONS ET PROPOSITION DE MESURES	P 165
5. PERSPECTIVES	P 168
CONCLUSION	P 169
RESUME	P 172
BIBLIOGRAPHIE	P 174
ANNEXES	P 190

INTRODUCTION

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire.

Ils sont utilisés dans de nombreuses indications comme dans les douleurs ostéo-musculaires, les affections rhumatologiques, en traumatologie, dans les coliques néphrétiques ...

D'après les données du National Survey of Medical Prescriptions (1), on estime qu'il y a environ 30 millions d'individus en France qui utilisent des AINS par an (dont 90% prescrits par des médecins généralistes). Selon une étude française, les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs d'AINS : 85% des prescriptions (2). Par ailleurs, certains AINS sont disponibles « sans ordonnance » comme par exemple l'ibuprofène ou l'aspirine, et peuvent générer une automédication. Dans une étude réalisée en 2002 aux USA (3), sur 4263 adultes 83% des adultes utilisaient des antalgiques en accès direct. Les molécules les plus représentées étaient l'ibuprofène (38%), suivi du paracétamol (33%) et des produits à base d'aspirine 16%). De plus, 44% des sujets déclaraient consommer des doses plus importantes que sur la notice et parfois de manière régulière.

L'utilisation des AINS expose à de nombreux effets indésirables (EI) via leur toxicité cutanée, digestive, hépatique, rénale et cardiovasculaire(4).

Selon des études réalisées en Grande Bretagne (5), en France (6), aux USA (7) un grand nombre d'hospitalisations dues aux EI des médicaments étaient imputables aux AINS.

Les AINS donnent lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses et peuvent parfois exposer à des EI potentiellement graves. Ils sont à utiliser avec précaution ou à éviter en cas d'association aux AVK, antiagrégants plaquettaires, certains antihypertenseurs dont les IEC, les ARA II et diurétique, les corticoïdes et les IRS (8,9).

La population des sujets âgés de plus de 65 ans est évaluée début 2008 à 10,4 millions de personnes en France soit 16,3% de la population totale(10)

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux risques de pathologies iatrogéniques médicamenteuses, favorisées par un risque plus élevé de poly médication et de poly pathologies et par des posologies excessives.

En 2001, les plus de 65 ans représentaient 16% de la population et représentaient 39% de la consommation des médicaments prescrits en ville (11).

Des études ont montré que les EI médicamenteux sont 2 fois plus fréquents en moyenne après 65 ans (12).

Bates et al. Considèrent que l'évènement iatrogène médicamenteux est tout dommage résultant de l'utilisation d'un médicament ou de la prescription de celui-ci, qui peut provenir d'une erreur médicamenteuse (ce qui introduit la notion d'évitabilité) ou d'un EI médicamenteux (13).

30 à 60% des effets indésirables (EI) des médicaments sont prévisibles et évitables (14,15).

Les EIM seraient responsables de 3,19% des hospitalisations soit 139 000 par an, selon une enquête menée par les centres de pharmacovigilance français. 27% des admis présentaient une complication gastro intestinale et 9% une hémorragie digestive secondaire aux AINS. Ces derniers seraient responsables d'1/4 des EI signalés officiellement (16).

L'évaluation des pratiques professionnelles est une démarche organisée d'amélioration des pratiques, consistant à comparer des pratiques effectuées et les résultats obtenus avec les recommandations officielles.

Il existe différentes recommandations concernant le bon usage des AINS émanant de l'ANSM, de l'HAS, de l'AFSSAPS et la prescription chez le sujet âgé.

Différentes études ont été réalisées afin d'évaluer les pratiques concernant la prescription des AINS comparé aux recommandations.

Une étude réalisée à partir des bases de données de remboursement du régime général de l'assurance maladie dans le Pays de la Loire en 2001 mettait en évidence que les praticiens avaient tendance à ne pas suivre les recommandations et ne prenaient pas en compte les risques inhérents aux prescriptions d'AINS, notamment chez le sujet âgé (risque rénal et digestif) (17).

Une enquête réalisée en Bourgogne en 2004 sur la prescription des AINS chez le sujet âgé de plus de 70 ans mettait en évidence que la durée de prescription était excessive

dans 42% des cas et qu'environ 68% et 28% des prescriptions contenaient respectivement un AINS à demi vie courte et à demi vie longue (18).

Une étude de cohorte française de 2012 mettait en évidence que la réalisation de la surveillance de la créatinémie et de la kaliémie n'étaient effectuées que chez 10,7% des patients préalablement traité par IEC/ ARA II/ diurétiques et ayant une première prescription d'AINS(2).

Dans sa thèse « La prescription d'AINS chez les sujets de plus de 65 ans en médecine ambulatoire. Etude qualitative autour de 3 focus groupe » Emilie Darnoux met en évidence que la plupart des médecins interrogés pensent que les recommandations sont plutôt non applicables mais paradoxalement ils les appliquent à leur propre insu. Par ailleurs, elles sont dans l'ensemble critiquées évoquant des difficultés de faisabilité(19).

Nous avons décidé de nous intéresser aux AINS, car ils sont largement prescrits dans notre pratique quotidienne soit dans un contexte justifié soit parce que les personnes âgées sont demandeuses. Au vu des différents éléments rapportés, à savoir les effets indésirables potentiellement dangereux, en particulier chez les personnes âgées qui sont plus « fragiles », nous avons décidé d'analyser la prescription d'AINS chez les personnes de plus de 65 ans.

L'hypothèse de notre étude est que les prescriptions d'AINS chez les personnes âgées ne sont pas conformes aux recommandations. Notre deuxième hypothèse est qu'ils sont « trop prescrits ».

Dans un premier temps, nous faisons un travail de recherche pour faire une revue de la littérature sur les AINS, les effets indésirables chez les personnes âgées et les recommandations disponibles sur la prescription des AINS.

Dans un deuxième temps, après avoir fait des questionnaires individuels avec les six médecins généralistes retenus pour notre enquête, nous allons faire une étude rétrospective observationnelle dans un service de consultations non programmées.

Nous allons ainsi identifier les recommandations les moins suivies, les indications retenues pour les prescriptions.

Grâce à ces résultats, nous allons essayer de mettre en place des actions d'amélioration dont la création d'une feuille de surveillance et de conseils à destination des patients.

Nous espérons ainsi sensibiliser les prescripteurs et optimiser leurs prescriptions d'AINS chez les personnes âgées.

PREREQUIS

1. Généralités sur les AINS

1.1 Rappel sur les prostaglandines

Les prostaglandines sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux iso-enzymes :

- Cox-1, catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ par les plaquettes (TXA₂, prostaglandine vasoconstrictrice et pro-agrégante) ;
- Cox-2, qui est essentiellement une iso-enzyme inductible qui conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.). Elle gouverne la synthèse de prostacycline (PGI₂), prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales

1.2 Principales caractéristiques des AINS

1.2.1 Définition

Les prostaglandines sont des éicosanoïdes exerçant une action purement locale. Mais leur distribution quasi ubiquitaire leur permet d'intervenir dans de nombreux processus physiologiques et pathologiques.

Elles sont synthétisées à partir de l'acide arachidonique (lui-même issu des phospholipides membranaires) grâce à la cyclo-oxygénase (Cox), dont il existe deux iso-enzymes :

– Cox-1, catalysant la formation de prostaglandines impliquées dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique et la préservation de la fonction rénale, ainsi que la production de thromboxane A₂ par les plaquettes (TXA₂, prostaglandine vasoconstrictrice et pro-agrégante) ;

– Cox-2, qui est essentiellement une iso-enzyme inductible qui conduit à la libération de prostaglandines ayant un rôle pathologique (fièvre, douleur, inflammation, prolifération cellulaire), mais aussi un rôle bénéfique dans divers processus (cicatrisation, fonction rénale, ovulation, etc.). Elle gouverne la synthèse de prostacycline (PGI₂), prostaglandine vasodilatatrice et anti-agrégante, par les cellules endothéliales.

Les AINS regroupent l'ensemble des médicaments symptomatiques inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines. Ce mécanisme d'action commun confère aux AINS leurs propriétés et leurs effets indésirables.

La diminution de la synthèse des prostaglandines par les AINS est consécutive à l'inhibition plus ou moins sélective des iso enzymes de la Cox.

On peut classer les AINS selon leur famille chimique (tableau 1), leur demi-vie (tableau 2) ou selon leur spécificité anti-Cox. Sur ce dernier critère, on distingue quatre catégories d'AINS :

– **les anti-Cox-1 préférentiels** : représentés par l'aspirine à faible dose (300 mg par jour ou moins), employée comme antiagrégant à visée anti thrombotique, mais aussi l'indométacine et le piroxicam ;

– **les anti-Cox-2 préférentiels** : nimésulide (*Nexen*®), méloxicam (*Mobic*®) ;

– les **anti-Cox-2 sélectifs** : célécoxib (*Celebrex*®), parécoxib (*Dynastat*®), étoricoxib (*Arcoxia*®), qui se démarquent des précédents par leur moindre risque ulcérogène et l'absence d'effet antiagrégant plaquettaire ;

– les **AINS classiques**, qui tous inhibent Cox-2 et peu ou prou Cox-1 aux doses thérapeutiques.

Ils partagent quatre propriétés : activité antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et inhibition des fonctions plaquettaires. Ils exposent en outre à des complications communes digestives, rénales, gynéco-obstétricales et à des réactions d'intolérance cutanéomuqueuses.

Tableau 1. Principaux AINS commercialisés en France (formes orales destinées à l'adulte)

Famille chimique	Dénomination commune internationale	Spécialités (exemples)	Posologie quotidienne Moyenne / Maximale
Salicylés	Acide acétylsalicylique Acétylsalicylate de lysine Carbasalate calcique	Aspirine Upsa Aspégic Solupsan	2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g 2-3 g / 6 g
Acide arylcarboxylique	Acide tiaprofénique* Fénoprofène Flurbiprofène Ibuprofène* Kétoprofène* Naproxène sodique* Nabumétone Étodolac Didofénac* Kétorolac Ibuprofène * Alminoprofène Acéclofénac	Surgam Nalgésic Cébutid Brufen Profénid Apranax Nabucoc Lodine Voltarène <i>Acular</i> <i>Advil</i> <i>Minalfène</i> <i>Cartrex</i>	300-400 mg / 600 mg 900 mg / 1 500 mg 100 mg / 300 mg 1,2 g / 2,4 g 150 mg / 300 mg 550 mg / 1 100 mg 1 g / 2 g 200 mg / 600 mg 75-100 mg / 150 mg collyre 1,2 g / 2,4 g 600 mg / 900 mg 200 mg / 200 mg
Acides anthraniliques ou fénamates	Acide néfénamique Acide niflumique	<i>Ponstyl</i> <i>Nifluril</i>	750-1 000 mg / 1 500 mg 750-1 000 mg / 1 500 mg
Coxibs	Célécoxib Parécoxib	<i>Celebrex</i> <i>Dynastat</i>	200 mg / 400 mg Voie parentérale
Oxicams	Méloxicam Piroxicam* Tenoxicam	<i>Mobic</i> Feldène Tilcotil	7,5 mg / 15 mg 10-20 mg / 30-40 mg 10 mg / 20 mg
Indoliques	Indométacine* Sulindac	<i>Indocid</i> <i>Arthrocline</i>	50-100 mg / 150-200 mg 200 mg / 400 mg
Pyrazolés	Phénylbutazone	<i>Butazolidine</i>	100-300 mg / 600 mg
Autre AINS	Nimésulide	<i>Néxen</i>	200 mg / 200 mg

Tableau 2. Classification des principaux AINS disponibles en France en fonction de leur durée d'action

	Nom commercial	DCI
AINS à demi-vie courte (< 6 heures)	<i>Profénid</i> <i>Brufen</i> <i>Cébutid</i> <i>Nalgésic</i> <i>Nifluril</i> <i>Surgam</i> <i>Minalfène</i> <i>Voltarène</i> <i>Nexen</i>	Kétoprofène Ibuprofène Furbiprofène Fénoprofène Acide niflumique Acide tiaprofénique Alminoprofène Didofénac Nimésulide
AINS à demi-vie intermédiaire	<i>Arthrocline</i> <i>Naprosyne</i> <i>Apranax</i> <i>Lodine</i> <i>Mobic</i>	Sulindac Naproxène Naproxène sodique Etodolac Méloxicam
AINS à demi-vie longue (< 24 heures)	<i>Butazolidine</i> <i>Feldène</i> <i>Tilcotil</i> <i>Cycladol, Brexin</i>	Phénylbutazone Piroxicam Ténoxycam Piroxicam β cyclodextrine
AINS à libération prolongée (exemples)	<i>Chrono-Indocid 75</i> <i>Profénid LP</i> <i>Voltarène LP</i>	Indométacine Kétoprofène Dicolfénac

1. 2. 2 - Propriétés thérapeutiques

1. 2. 2. 1 - Action antipyrétique

Les AINS diminuent la fièvre quelle qu'en soit l'origine : infectieuse, inflammatoire ou néoplasique.

1. 2. 2. 2 - Action antalgique

Les AINS sont efficaces sur un large éventail de syndromes douloureux par excès de nociception:

– aigus : douleurs dentaires, postopératoires, post-traumatiques, céphalées ou migraines, coliques néphrétiques, pathologie ORL, etc. ;

– chroniques : affections rhumatologiques dégénératives, douleurs néoplasiques ; pour ces dernières, ils constituent avec le paracétamol le premier palier de la stratégie thérapeutique préconisée par l’OMS.

1. 2. 2. 3 - Action anti-inflammatoire

Cette action porte principalement sur la composante vasculaire de la réaction inflammatoire, responsable de la classique tétrade : œdème, douleur, rougeur, chaleur. Elle est mise à profit au cours des accès aigus microcristallins (goutte, chondrocalcinose) et des rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde et spondylarthropathies surtout).

L’action anti-inflammatoire requiert généralement des posologies d’AINS plus élevées que celles nécessaires dans les autres variétés de douleurs ou dans la fièvre. Aussi certaines spécialités d’AINS sont-elles commercialisées à faible dose en tant qu’antalgique et/ou antipyrétique (certaines formes d’aspirine, l’ibuprofène 200 mg, le kétoprofène 25 mg).

1.2.3 Voies d’administration

1. 2. 3. 1 - Voies générales

Ces voies comportent toutes les mêmes risques auxquels s’ajoutent parfois des complications locales particulières :

– **voie orale** : c’est la mieux adaptée aux traitements prolongés. La prise du médicament pendant le repas ralentit sa vitesse d’absorption et améliore rarement la tolérance fonctionnelle digestive ;

– **voie rectale** : les suppositoires sont résorbés plus irrégulièrement que les formes orales ;

– **voie intramusculaire** : cette voie est surtout intéressante quand l’administration orale est impossible, dans un contexte d’urgence, vu sa rapidité d’action (colique

néphrétique). Son emploi en rhumatologie est en revanche discutable : elle n'est pas intrinsèquement plus efficace que la voie orale, mais l'effet placebo est plus marqué, et elle ne met pas à l'abri des complications systémiques, notamment digestives, des AINS, tout en comportant un risque de nécrose ou d'abcès de la fesse. En pratique, il faut limiter son usage à des cures brèves de 2 ou 3 jours ;

– **voie intraveineuse** : selon les AMM, cette voie est réservée à des indications particulières telles que le traitement de la douleur postopératoire ou le traitement des crises de colique néphrétique.

1. 2. 3. 2 - Voies locales

Les applications de gels ou de pommades d'AINS peuvent suffire à soulager les douleurs liées à une entorse bénigne, une contusion, une tendinite, une arthrose de petites articulations.

Ces formes exposent à des réactions d'hypersensibilité locales, voire générales du fait d'un faible passage systémique de l'AINS.

Dans la méta-analyse de Derry et al. (incluant 7 688 participants issus de 34 études), les AINS topiques peuvent offrir un bon soulagement de la douleur ; la solution de diclofénac topique est équivalente aux AINS oraux pour l'arthrose du genou et de la main, mais il n'existe pas de preuves pour d'autres affections chroniques douloureuses. Le type de formulation peut influencer sur l'efficacité. Les AINS topiques augmentent l'incidence des effets indésirables locaux, mais les effets indésirables gastro-intestinaux sont réduits par rapport aux AINS oraux (20).

1. 2 .4 - Principaux effets indésirables (21)

Tous les AINS exposent virtuellement aux mêmes complications. Mais l'incidence d'un effet indésirable donné dépend de la nature de l'AINS et souvent de sa posologie ainsi que du terrain du malade et des médicaments associés. Les facteurs physiopathologiques et pharmacologiques favorisant la survenue des accidents graves constituent les principales contre-indications et précautions d'emploi des AINS.

1. 2. 4. 1 Toxicité rénale

Les effets rénaux des AINS peuvent être classés en 2 groupes (22,23) :

- Les atteintes hémodynamiques par inhibition de la synthèse des prostaglandines rénales
- Les atteintes organiques toxiques ou immuno-allergiques

➤ Les atteintes rénales hémodynamiques

Les prostaglandines sont présentes au niveau des artérioles, glomérules, tubules, cellules interstitielles et au niveau de l'appareil juxta-glomérulaire.

Dans les conditions physiologiques (sujet normo-volémique à fonction rénale normale), elles modulent peu la fonction rénale.

Par contre (24), en cas d'activation du système rénine angiotensine par une restriction de sel ou par une cause provoquant une hypo-perfusion rénale (déshydratation, hypovolémie efficace, prise de diurétiques, IEC, ARA II, sténose des artères rénales), l'inhibition de la synthèse des prostaglandines par les AINS va entraîner au niveau :

- du glomérule, une diminution du débit de filtration glomérulaire par blocage du mécanisme de vasodilatation de l'artériole afférente. Ce qui va induire une hypo-perfusion rénale, majorée par la prise d'IEC ou d'ARA II concomitante ou par un état de déshydratation.
- Du tubule, une rétention hydro-sodée car les PG permettent la sécrétion d'eau et de sodium.

Les AINS peuvent entraîner :

- Une insuffisance rénale fonctionnelle surtout chez les patients ayant une hypovolémie efficace (insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose)
- Une hyperkaliémie (par hypo-réninisme/ hypo-aldostéronisme)
- Une rétention hydro sodée se traduisant par des œdèmes des membres inférieurs, une augmentation de la pression artérielle ou la décompensation d'une cardiopathie congestive.

La population des sujets âgés (25) est à risque d'insuffisance rénale aigue car le DFG diminue avec l'âge. Par ailleurs, les capacités de réabsorption et d'excrétion du sodium sont limitées ainsi que la réabsorption d'eau au niveau du tube collecteur. Cette population est plus souvent poly pathologique (HTA, insuffisance cardiaque, diabète

...) et exposée à une poly médication (diurétique, IEC, ARA II) qui majore le risque de déshydratation ainsi que le risque rénal.

➤ **Les atteintes organiques :**

Elles sont plus rares, favorisées souvent par l'utilisation au long cours des AINS :

Néphropathie interstitielle aiguë : elle semble être une réaction idiosyncrasique plus fréquente chez la femme et le sujet âgé. Elle n'apparaît pas de façon immédiate mais peut survenir à distance du début du traitement.

On distingue la :

- **Néphropathie interstitielle aiguë sans syndrome néphrotique**, d'origine immuno-allergique, elle laisse souvent des séquelles rénales;
- **Néphropathie interstitielle aiguë avec syndrome néphrotique** pouvant survenir après plusieurs semaines ou mois de traitement, de mécanisme probablement non univoque, évoluant vers la normalisation de la fonction rénale lentement mais complètement après l'arrêt de l'anti-inflammatoire.

Les néphropathies interstitielles se présentent sous la forme de manifestations allergiques avec une fièvre, un rash cutané, une éosinophilie et une éosinophilurie, des arthralgies et, sur le plan rénal, un syndrome néphrotique pur, une insuffisance rénale inconstante avec, chez 50% des patients, une hématurie.

Elle peut apparaître avec tous les AINS mais elle a été plus fréquemment rapportée avec le fénoprophène.

Nécrose papillaire, complication rare, la forme chronique est une situation rare, irréversible, surtout en corrélation avec un usage chronique d'AINS, la forme aiguë est exceptionnelle.

Elle a été essentiellement rapportée avec l'ibuprofène, la Phénylbutazone et l'acide méfénamique.

Elle consiste en des lésions irréversibles de la papille rénale. Elle peut survenir dans les premiers jours ou après quelques années de traitement. Les symptômes associent des douleurs lombaires et une hématurie suggérant une obstruction rénale urétérale. Une hypertension artérielle et une infection urinaire sont fréquentes.

➤ **Revue de la littérature :**

Certaines études ont démontré que l'utilisation d'AINS augmentait le risque d'insuffisance rénale.

Selon l'étude cas-contrôle menée en 1997 au Royaume Uni (26), les utilisateurs d'AINS ont un risque 3 fois plus élevé de développer un premier épisode d'insuffisance rénale aiguë (IRA) comparé à ceux qui n'en utilisent pas. Le risque diminue à l'arrêt du traitement. Le risque était plus élevé avec des doses importantes comparé aux doses moins élevées (RR : 2,5). Le risque était indépendant de la demi-vie plasmatique de l'AINS.

Une étude réalisée en 1996 au Canada (27) sur une population recevant un AINS entre janvier 1982 et décembre 1986 a montré que l'incidence d'hospitalisation pour IRA sur la population non exposée aux AINS était de 2 pour 100000 patients/année. Les utilisateurs courants d'AINS avaient un risque plus élevé avec un Odds Ratio de 4,1. Le risque était plus élevé au cours du premier mois d'exposition (OR : 8,5). En cas de doses élevées le risque était plus important (OR : 9,8). En conclusion, le risque d'IRA sous AINS était dose dépendante et survenait surtout au cours du premier mois de traitement.

Il existe différents profils de sécurité selon la classe d'AINS utilisée. L'étude pharmaco-épidémiologique de Lapeyre-Mestre et al. (4) réalisée à partir des effets indésirables sérieux rapportés dans le système de pharmacovigilance français de 2002 à 2006 avait pour but de contrôler le profil de sécurité de 8 AINS de 1^{ère} génération disponibles. Cette étude montre que l'effet indésirable le plus fréquent est cutané suivi du risque gastro intestinal, hépatique, rénal et enfin cardiovasculaire.

Selon cette étude, les médicaments les plus fréquemment associés à un risque rénal significatif était tenoxicam (OR : 3,17), diclofenac (OR : 2,86) et ketoprofen (OR : 2,85). Selon cette même étude, les meilleurs profils de sécurité étaient observés pour l'aceclofenac (OR : 0,84) et le naproxen (OR : 1,34).

Tableau 3. Effet indésirable selon le type d'AINS (Etude de Lapeyre-Mestre et al., (4))

Table IV A case/noncase analysis showing age- and gender-adjusted odds ratios (OR) for association of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) with serious gastrointestinal, liver, skin, renal and cardiovascular adverse reactions (ADRs) as reported in the French pharmacovigilance database from 2002 to 2006. For each ADR, the comparator for the exposure to each NSAID is the whole database (among 38 506 cases with age and gender). Values in boldface indicate a level of significance <0.05.

NSAID	Total	Gastrointestinal		Liver		Skin		Renal		Cardiovascular	
		n	OR [95% CI]	n	OR [95% CI]	n	OR [95% CI]	n	OR [95% CI]	n	OR [95% CI]
Aceclofenac	22	3	3.74 [1.10–12.7]	6	3.67 [1.43–9.41]	4	1.09 [0.37–3.24]	1	0.84 [0.11–6.23]	0	-
Diclofenac	338	59	4.55 [3.40–6.08]	53	1.93 [1.44–2.60]	60	1.17 [0.88–1.55]	48	2.86 [2.10–3.90]	2	0.69 [0.17–2.80]
Ketoprofen	506	111	6.87 [5.51–8.57]	58	1.27 [0.96–1.67]	87	1.03 [0.81–1.30]	74	2.85 [2.20–3.70]	1	0.21 [0.03–1.50]
Meloxicam	23	2	2.26 [0.53–9.66]	2	0.89 [0.21–3.80]	9	3.15 [1.36–7.31]	2	1.65 [0.39–7.09]	0	-
Naproxen	162	28	5.07 [3.33–7.73]	14	0.82 [0.46–1.49]	26	1.01 [0.66–1.55]	11	1.34 [0.72–2.48]	1	0.70 [0.10–5.05]
Nimesulide	83	8	2.33 [1.12–4.86]	25	4.53 [2.83–7.27]	20	1.69 [1.02–2.81]	8	1.81 [0.87–3.77]	0	-
Piroxicam	257	57	6.54 [4.84–8.84]	35	1.54 [1.07–2.20]	77	2.22 [1.69–2.91]	21	1.56 [0.99–2.44]	0	-
Tenoxicam	25	3	2.94 [0.87–9.92]	2	0.86 [0.20–3.68]	8	2.22 [0.92–5.38]	4	3.17 [1.08–9.33]	0	-

Dans l'étude de Huertra et al. (28), le diclofenac était utilisé chez 40% des patients avec un RR de 3,2 alors que l'ibuprofène avait un RR de 2,6 (utilisé chez 29% des patients). En ce qui concerne la différence entre les AINS sélectifs et non sélectifs de la cox 2, des études ont montré que les inhibiteurs sélectifs de la Cox 2 inhibent la synthèse des prostaglandines de façon similaire aux AINS classiques (29). Ils auraient donc un potentiel néphrotoxique comparable, justifiant les mêmes précautions d'emploi.

Dans une étude cas contrôle, Schneider et al. (30) ont étudié l'association entre exposition à un AINS sélectif ou non sélectif et le risque d'hospitalisation pour IRA. A partir de la base de données des services de santé du Québec entre 1999 et 2002, ils ont identifié 121 722 utilisateurs âgés de plus de 65 ans. Les résultats montrent que le risque d'IRA était plus important dans les 30 premiers jours du traitement (RR : 2,05, analyse faite sur tous les AINS regroupés) et diminuait ensuite. Le risque d'IRA dans les 30 premiers jours était comparable pour le rofecoxib (retiré du marché) et les AINS classiques (OR : 2,30).

Dans une étude allemande reprise et commentée par Chagnon A. (31,32), la prévalence d'IRA paraît majorée significativement en fonction de 3 facteurs : utilisation de produits à demi-vie longue ou intermédiaire (plus de quatre heures) ; la co-

prescription de diurétiques ou d'AINS, enfin la consommation régulière et quotidienne d'AINS.

Tableau 4. Facteurs favorisant la survenue d'effets indésirables rénaux

Volume effectif artériel diminué	Volume effectif artériel normal
<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance cardiaque chronique• Cirrhose• Syndrome néphrotique• Sepsis• Hémorragie• Diurétiques, IEC et antagonistes AT1• Période postopératoire• Déplétion volémique	<ul style="list-style-type: none">• Insuffisance rénale chronique• Glomérulonéphrites• Age avancé• Produits de contraste• Néphropathie obstructive• Ciclosporine et FK 506

1. 2. 4. 2 Toxicité digestive

➤ **Mécanismes :**

Il existe deux mécanismes responsables de la toxicité digestive des AINS (33) :

- Effet topique irritatif sur l'épithélium secondaire à l'acidité des AINS
- Effet systémique secondaire à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui induit une diminution de la production et de la sécrétion de mucus, une diminution du flux sanguin muqueux gastrique et une inhibition du processus de restitution tissulaire.

➤ **Toxicité gastroduodénale :**

Il faut distinguer:

– **les manifestations fonctionnelles** (dyspepsie, gastralgies, nausées) : fréquentes et rapidement résolutive à l'arrêt du produit. Elles sont mal corrélées à l'existence de

lésions de la muqueuse gastroduodénale (34) ou à l'apparition de complications ulcéreuses (35). Ces complications peuvent rester asymptomatiques parfois révélées par une anémie par déperdition, une hémorragie ou une perforation digestive, en particulier chez les sujets âgés (36)

– **les ulcères gastroduodénaux découverts lors d'examens** endoscopiques : plus fréquents avec les AINS classiques qu'avec les coxibs, mais asymptomatiques dans la moitié des cas ;

– **l'ulcère symptomatique, simple ou compliqué (hémorragie digestive, perforation)**, de survenue parfois précoce, dont on déplore 2 à 4 cas pour 100 patients-années avec les AINS classiques.

Les principales circonstances pré disposantes sont :

- une *posologie élevée* d'AINS,
- le *grand âge* : la plupart des études suggère que l'âge supérieur à 60 ans majore le risque de toxicité digestive d'un facteur 2 à 3,5 (37,38). La majoration du risque est nette après 60 ou 65 ans avec une augmentation continue à partir de ce seuil avec une accélération de la pente après 75 ans.
- *infection par Helicobacter.pylori* : isolé il engendre un sur risque de développer un ulcère d'environ 1,8 (39). L'infection par H .pylori et la prise d'AINS sont 2 facteurs indépendants et synergiques d'ulcères (40). Le risque de développer un ulcère non compliqué serait multiplié par 17 en cas d'infection par Helicobacter Pylori et prise d'AINS par rapport aux témoins (pas d'infection ni utilisation d'AINS).
- un *antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive* : le fait d'avoir eu un UGD multiplie le risque de lésion digestive sous AINS par 2 à 3 selon les études (41,42), d'autant plus qu'il a été compliqué d'hémorragie.
- la *prise concomitante d'un anticoagulant*,
- d'un *corticoïde ou d'un autre AINS*, y compris de l'aspirine à dose anti-agrégante : le risque digestif est majoré de 2 à 3 pour l'aspirine à dose faible (inférieur à 300mg/jour) (43) et de 1,5 à 2 pour le clopidogrel (44).

Il existe d'indéniables différences de gastro toxicité entre AINS. Selon une récente méta-analyse des essais cliniques, le risque relatif (RR) d'USP est proche de 2 pour les Coxibs [1,8 ; IC 95 % : 1,2 – 2,8] et le Diclofénac [1,9 ; IC 95 % : 1,2 – 3,1] contre 4

environ pour l'ibuprofène [4 ; IC 95 % : 2,2 – 7,1] et le Naproxène [4,2 ; IC 95 % : 2,7 – 6,6], aux posologies maximales autorisées. Des AINS d'utilisation plus confidentielle n'apparaissent pas dans les résultats de cette méta-analyse. (45)

Ce risque est environ deux fois plus faible avec les coxibs qui perdent toutefois cet avantage quand le malade prend simultanément de l'aspirine à visée anti thrombotique.

➤ **Toxicité intestinale**

La toxicité digestive des AINS ne se limite pas au tractus digestif haut mais touche aussi l'intestin grêle, le côlon et le rectum.

Les mécanismes de la toxicité intestinale sont complexes (46,47). Il se produit initialement une perte de l'intégrité de la muqueuse digestive. Cela favorise la perméabilité des anses digestives, étape nécessaire à la constitution de lésions. L'intestin et le côlon deviennent plus sensibles aux agents agressifs locaux en l'occurrence la bile, les bactéries et leurs produits de dégradation. Cette augmentation de perméabilité serait induite par les AINS via l'inhibition de la synthèse des PG endogènes.

Cette toxicité peut conduire au niveau de **l'intestin grêle** à :

- **Une entéropathie infra-clinique** (48,49): qui conduit à une accélération de transit (diarrhée) et inhibition de l'absorption de l'eau et d'électrolytes au niveau de l'intestin grêle
- **Une entéropathie compliquée** (50) : à type d'ulcérations, de sténoses (risque d'occlusion), de perforations ou plus rarement d'hémorragies. Elle peut entraîner une hypo albuminémie profonde et une carence en fer en particulier chez les sujets âgés.

Au niveau du **côlon**, cette toxicité peut entraîner :

- Des **atteintes recto-coliques de novo** : colite aspécifique, ulcères coliques, sténoses coliques, colite segmentaire ischémique (sujets âgés+++) et colite collagène.
- Des **complications d'une affection préexistante** : perforation ou hémorragie sur diverticulose colique (51), poussée de maladie de Crohn, poussée de RCH (52).

La colite aspécifique (53) se manifeste par une diarrhée sanglante et une perte de poids. Le délai d'apparition après le début d'un traitement par AINS varie de quelques jours à quelques mois, voire années.

Des complications aiguës à type d'hémorragies ou perforations sont possibles, parfois inaugurales (54). La différence entre une colite inflammatoire chronique révélée les AINS et une colite iatrogène repose essentiellement sur l'évolution après l'arrêt du traitement.

Le rôle des AINS a été évoqué dans la survenue de colites ischémiques non gangréneuse, habituellement révélées par de douleurs abdominales d'apparition brutale associée à une diarrhée sanglante. L'évolution est habituellement rapidement favorable à l'arrêt des AINS.

➤ **Revue de la littérature :**

Les lésions endoscopiques sont représentées par les lésions superficielles (érosions, ulcérations) et les ulcères (perte de substance creusant mesurant au moins 5 millimètre de diamètre). Leur siège se trouve plus fréquemment dans l'estomac que le duodénum. Au cours de traitement par AINS au long cours, leur fréquence varie de 20 à 80% selon la molécule et la population étudiée (35, 54, 55).

De nombreuses études épidémiologiques cas-témoins de bonne qualité et plusieurs méta-analyses (37, 38, 56, 57, 58) ont démontré que la consommation d'AINS augmente le risque relatif de développer des effets indésirables graves (hémorragies digestives, perforations digestives, hémorragie par ulcère gastro-duodéal) avec une variabilité selon la molécule utilisée.

Globalement, le risque relatif d'ulcères duodénaux varie de 4,4 (IC à 95% :3,4-5,6) à 4,9 (3,2-7,2) ; celui d'ulcère gastrique varie de 5,4 (4,1-7) à 5,9 (3,8-9,3) et enfin le risque de perforation digestive varie de 5,2(2,6-10,3) à 7,9 (5,7-10,9).

Aux Etats-Unis, l'analyse de la base de données ARAMIS a permis d'évaluer chez les patients traités par AINS, le nombre annuel d'hospitalisation pour complications digestives à 103 000 et le nombre annuel de décès liés à ces complications à 16 500.

La méta-analyse de Gabriel et al. (37,59) met en évidence une prévalence pour les complications gastro-duodénales graves chez les patients sous AINS de 0,1 à 2% par

an. Elle est de 0,32% par an chez les sujets de plus de 65 ans. La prise d'AINS induit un risque relatif d'U-H-P (ulcères, hémorragies, perforation) de 2,7 (2,3-3). En cas d'antécédents de complications gastro-duodénales sévères, le risque relatif d'U-H-P est de 4,8 (4,1-6). Chez les sujets de plus de 65 ans, le risque d'U-H-P en cas de prise d'AINS est de 5,5 (4,6-6,6). Le risque relatif en cas de traitement inférieur à 1 mois est de 8 (6,4-10,1), de 3,3 (1,2-3,1) pour des durées comprises entre un et trois mois et de 1,9(1,2-3,1) au-delà de 3 mois de traitement par AINS.

En 1991, Griffin et al. (59) réalisa une étude sur 1415 sujets de plus de 65 ans, hospitalisés pour une hémorragie digestive de 1984 à 1986. En cas d'utilisation d'AINS, le RR est de 4,1(3,5-4,7). Le risque relatif varie en fonction de la dose de l'AINS, pour les faibles dosages le RR est de 2,8 (1,8-4,3) alors que les pour les doses élevées, il est de 8 (4,4-14,8). Il est important de signaler que le risque est le plus important au cours du premier mois d'utilisation, RR : 7,1 (4,9-10,5). Enfin, on met en évidence un sur risque en cas d'utilisation combinée d'AINS et de corticoïdes avec un RR d'U-H-P de 1,8 (1,2-2,8).

1. 2. 4. 3 Toxicité cardiovasculaire (60)

Les prostaglandines synthétisées par COX-2 diminuent la réabsorption du sodium dans l'anse de Henlé et, partant, tous les AINS entraînent une rétention hydro-sodée, susceptible de générer (61) :

- des œdèmes des membres inférieurs (2 – 4%) ;
- une hypertension artérielle de novo ou une perte d'efficacité du traitement antihypertenseur en cours ;
- une décompensation d'une insuffisance cardiaque congestive préexistante

Par ailleurs, tous les AINS semblent susceptibles de favoriser les accidents thrombotiques (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) par le biais d'une augmentation de la pression artérielle systolique (62).

Les coxibs comporteraient un surcroît de risque découlant de leur mécanisme d'action qui conduit au déséquilibre de la balance TXA₂/PGI₂, au détriment de cette dernière.

Les AINS peuvent entraîner une faible augmentation du risque thrombotique artériel (environ 3 ou 4 événements supplémentaires pour 1 000 patients-années pour les AINS classiques).

Avec les AINS sélectifs de la Cox-2 ou coxibs (célécoxib, étoricoxib et parécoxib), des études ont suggéré que ce sur- risque concernerait plus particulièrement les patients présentant des antécédents récents (angor, infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, accident ischémique transitoire).

Avec les AINS non sélectifs (AINS conventionnels), le sur- risque se manifesterait plus particulièrement à posologies élevées et lors d'utilisation à long terme (62).

En conséquence, les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée, une insuffisance cardiaque congestive, une cardiopathie ischémique avérée, une artériopathie périphérique et/ou une pathologie vasculaire cérébrale, ainsi que ceux présentant des facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...), doivent faire l'objet d'une évaluation approfondie avant la prescription de tout AINS.

Les AINS classiques semblent avoir une toxicité variable d'une molécule à l'autre. Ainsi, pour certains, le naproxène entraînerait un peu moins de complications thromboemboliques que l'ibuprofène, le celecoxib ou le diclofénac, chacun pris à la dose maximale autorisée (62)

➤ **Accidents thrombotiques :**

- Concernant les coxibs :

Suite au retrait du marché du rofecoxib en 2004, plusieurs études ont été réalisées pour évaluer la toxicité cardiovasculaire du celecoxib :

L'étude CLASS (63), une étude prospective randomisée et contrôlée a comparé les effets du celecoxib à la dose de 800 mg/j (soit le double de la dose de l'AMM) comparé au diclofénac et à l'ibuprofène chez des patients souffrant d polyarthrite rhumatoïde et

d'arthrose. Elle montre qu'à six mois de suivi, il n'existe pas de différence significative concernant les évènements cardiovasculaires (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral, angor instable, thrombose artérielles et veineuses périphériques) entre l'utilisation de celecoxib et d'AINS classiques.

Deux autres études, qui avaient pour but d'étudier l'effet du celecoxib sur la prévention des récurrences de polypes rectocoliques chez les sujets de plus de 30 ans, l'étude PréSAP en 2004 et l'étude APC en 2005 ont inclus des populations similaires (sujets d'environ 60 ans avec des facteurs de risque cardiovasculaires) sur une durée de suivi de 2 à 3 ans.

Dans l'étude APC, on trouve une augmentation du risque cardiovasculaire (décès, infarctus du myocarde ou accident vasculaire cérébral) pour une dose de 800mg/jour avec une significativité au bout de 33 mois d'utilisation. Ce risque semble augmenter selon la dose du célécoxib (placebo 0,9%, célécoxib 400mg/j 2,2% et 3% pour 800mg/j).

Dans l'étude PréSAP, après 36 mois de traitement, on ne met pas en évidence un risque significatif d'évènements cardiovasculaires pour une dose de 400mg/jour.

La commission de transparence de l'HAS de 2007 a modifié le résumé des caractéristiques du produit Celebrex, avec notamment l'ajout de contre-indication en cas de cardiopathie ischémique avérée, d'insuffisance cardiaque congestive ou d'artériopathie périphérique.

- Concernant les AINS classiques :

Une étude cas témoins réalisée sur 3 ans en Californie a répertorié l'apparition d'évènements cardiovasculaires graves chez des sujets de 18 à 84 ans ayant reçu un AINS classique ou un Coxib comparé à un groupe contrôle. Ces 2 classes sont susceptibles d'augmenter le risque cardiovasculaire avec un risque relatif ajusté de 1,14 (64).

Dans une méta-analyse publiée en 2013, basée sur des essais randomisés (45), les évènements thrombotiques présentent un effet indésirable de classe, là encore, un risque variable selon le dérivé. Il paraît plus marqué avec les coxibs [RR par rapport à la population placebo : 1,4 ; IC 95 % : 1,1 – 1,7] ou le Diclofénac 150 mg/j [RR : 1,4; IC 95 % : 1,1 – 1,8] qu'avec l'ibuprofène 2,4 g/j [RR : 1,4 ; IC 95 % : 0,9 – 2,3] et le

naproxène 1 g/j [RR : 0,9 ; IC 95 % : 0,7 – 1,3] - qui semble même dénué de ce risque alors que l'ibuprofène augmente significativement celui d'infarctus du myocarde. Concrètement, l'administration d'un coxib ou de diclofénac pendant 1 an à 1 000 patients inclus dans les essais cliniques aurait provoqué 3 accidents thrombotiques, dont 1 fatal. Et sur 1 000 patients requérant de l'aspirine à visée anti-thrombotique, on déplorerait 7 – 8 événements, dont 2 mortels, par an. Enfin, soulignons que ce sont des complications tardives (délai > 6 mois) et probablement dose-dépendantes.

En toute hypothèse, les données disponibles indiquent que le naproxène est l'AINS de choix chez les patients « vasculaires » (45).

➤ **Hypertension artérielle :**

Il a été mis en évidence (65) une augmentation de la pression artérielle moyenne de 5 mm Hg chez les patients sous AINS normo ou hypertendus. Cet effet varie en fonction du type d'AINS, avec une augmentation plus importante pour le piroxicam et l'indométacine.

Des études chez les patients avec arthrose ont montré que certains agents dont les AINS entraînent une augmentation de la PA systolique, surtout chez les patients traités par IEC, diurétiques ou bêtabloquants. On constate aussi une augmentation du risque d'AVC (ischémique ou hémorragique), d'insuffisance cardiaque congestive et d'ischémie myocardique (66). D'autres études ont montré que la prise d'AINS était susceptible d'augmenter la PA et de diminuer l'efficacité du traitement antihypertenseur (67,68).

➤ **Insuffisance cardiaque congestive :**

Les AINS peuvent induire une rétention hydro-sodée, ce qui les contre indique en cas d'insuffisance cardiaque sévère. Dans une étude prospective, le risque relatif d'une décompensation cardiaque connue sous AINS est de 9 (1,7-57) mais on ne rapporte aucune poussée d'insuffisance cardiaque de novo (69).

Tableau 5. Facteurs favorisant la survenue d'insuffisance cardiaque ou de complications thrombotiques lors de la prise d'AINS

Insuffisance cardiaque	Événement thrombotique
<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Age avancé • Maladie coronarienne • Insuffisance cardiaque chronique • Cardiomyopathie • Arythmie • Insuffisance rénale • Administration simultanée d'un diurétique ou d'IEC 	<ul style="list-style-type: none"> • HTA • Age avancé • Maladie coronarienne • Dyslipidémie • Diabète • Tabac • Maladie tumorale

1. 2. 4. 4 Toxicité hépatique

Les AINS peuvent être à l'origine d'hépatites médicamenteuses (70). Tous les AINS, quelle que soit leur structure chimique, sont hépatotoxiques, avec une fréquence plus élevée chez le sujet âgé et une gravité variable (71). En raison d'un risque hépatotoxique plus important, l'utilisation des pyrazolés est contre indiquée après 60 ans.

Il existe 2 mécanismes :

- Direct : hépato-toxicité intrinsèque dose dépendante responsable d'une nécrose hépatocytaire et cytolysse hépatique, majorée par d'autres traitements hépatotoxiques comme le paracétamol ou en cas d'insuffisance rénale associée
- Indirect, d'origine immuno-allergique.

On évoquera les effets hépatotoxiques devant des signes cliniques tels que l'asthénie intense, des douleurs abdominales, des vomissements. Ils imposeront un dosage biologique des fonctions hépatiques.

1. 2. 4. 5 Effets secondaires cutanés

Les réactions cutanéomuqueuses consistent en prurit, éruptions diverses, stomatite, rhinite, bronchospasme et, dans une bien moindre mesure, œdème de Quincke ou choc anaphylactique.

Elles sont l'expression d'une allergie à la molécule ou d'un état idiosyncrasique, dont le syndrome de Widal (asthme, polyposse naso-sinusienne, asthme à l'aspirine et autres AINS) est la forme la plus caractéristique.

C'est alors le mécanisme d'action des AINS qui joue un rôle d'où l'éventualité de réactions croisées entre AINS sans parenté chimique.

1. 2. 4. 6 Effets secondaires neuropsychiques et sensoriels

Ils ne sont pas plus fréquents chez le sujet âgé, mais leur survenue dans cette tranche d'âge rend leur interprétation difficile.

Les AINS peuvent être à l'origine de syndrome confusionnel chez le sujet âgé (72).

Des céphalées, des vertiges et des acouphènes peuvent être induits par les salicylés en particulier l'indométacine avec un risque de chute plus important.

Il est fréquent de mettre sur le compte de l'âge et non des AINS des troubles mnésiques, de concentration, l'insomnie, la dépression voire le syndrome confusionnel qui ont été rapportés à la prise de naproxène et d'ibuprofène (73).

Tableau 6. Effets secondaires des AINS chez le sujet âgé

Risque rénal	<ul style="list-style-type: none"> - Insuffisance rénale aigue fonctionnelle (surtout si déshydraté, hypovolémie efficace : insuffisance cardiaque, syndrome néphrotique, cirrhose) - Hyperkaliémie - Rétention hydro-sodée, œdèmes des membres inférieurs, décompensation d'insuffisance cardiaque, prise de poids - Rares : néphropathie interstitielle aigue, nécrose papillaire aigue ou chronique
Risque digestif	<ul style="list-style-type: none"> - Manifestations fonctionnelles (dyspepsie, gastralgies, nausées ...) - Ulcères gastroduodénaux, hémorragie ou perforation digestive - Entéropathie simple ou compliquée (sténose, syndrome occlusif, hémorragies ou perforations digestives) - colite simple ou compliquée
Risque cardiovasculaire	<ul style="list-style-type: none"> - Résistance au traitement antihypertenseur, poussée hypertensive - Insuffisance cardiaque congestive - Risque thrombotique artériel (en cas de prise prolongée ou à dose importante) : surtout avec coxibs et diclofénac - Fibrillation auriculaire
Risque hépatique	<ul style="list-style-type: none"> - Hépatite aigue médicamenteuse - Hépatite immuno-allergique
Risque cutanéomuqueux	<ul style="list-style-type: none"> -Bronchospasme - Urticaire, Œdème de Quincke, choc anaphylactique - Eruptions aspécifiques - Syndrome de Widal
Risque neurosensoriel	<ul style="list-style-type: none"> - Syndrome confusionnel - Céphalées, vertiges, acouphènes - Risque de chutes

1. 2. 5. Interactions médicamenteuses

- **Les anticoagulants et les antiagrégants plaquettaires (74, 75) :**

Il existe un phénomène de synergie entre les AINS, les anticoagulants (héparines/AVK) et les antiagrégants en particulier la ticlopidine. Les AINS peuvent augmenter la fraction libre des anti-vitamines K, entraîner un surdosage et ainsi favoriser le risque d'hémorragie.

Les risques cumulés de l'irritation de la muqueuse digestive via leur toxicité digestive et leur effet antiagrégant favorise en particulier les hémorragies digestives du sujet polymédicamenté.

Il faut essayer d'éviter l'association d'un AINS à un AVK ou un antiagrégant. En cas d'association nécessaire, il faudra contrôler la coagulation et adapter rigoureusement la posologie de l'anticoagulant.

- **Les antihypertenseurs :**

Les AINS diminuent l'effet antihypertenseur des diurétiques, des IEC, des ARA II, et des bêtabloquants. Seuls les inhibiteurs calciques et les α agoniste centraux semblent échapper à cette interaction (2).

Ils augmentent le risque d'insuffisance rénale aigue, de rétention hydro sodée, de décompensation cardiaque et d'hyperkaliémie.

- **Les Inhibiteurs recapture sérotonine(76) :**

Les AINS potentialisent le risque d'hémorragie digestive.

- **Corticoïdes et alcool :**

Risque d'hémorragie digestive. Ce risque semble plus important en cas de corticothérapie supérieure à 10 mg/j en équivalent de prednisone selon les données de l'étude cas-témoins de Messer.

Tableau 7. Principales interactions médicamenteuses avec les AINS

<p>AINS</p>	<p>- Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire</p> <p>- Majoration des effets indésirables</p>
<p>Anticoagulant oral</p>	<p>Majoration du risque hémorragique</p> <p>- piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée</p> <p>- autres AINS : association déconseillée</p>
<p>Antiagrégant plaquettaire, y compris aspirine à dose anti-agrégante</p>	<p>- Majoration du risque d'hémorragie digestive</p> <p>- Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.</p>
<p>Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)</p>	<p>Majoration du risque d'hémorragie digestive</p>
<p>Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)</p>	<p>- Risque d'insuffisance rénale aiguë chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté).</p> <p>- Risque de résistance au traitement antihypertenseur (y compris avec bêtabloquant)</p>
<p>Corticothérapie</p>	<p>Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.</p>
<p>Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie</p>	<p>(IEC, ARAlI, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprim en particulier diurétiques hyperkaliémiants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium</p>

1.2.6 Caractéristiques de la prescription des AINS par les médecins généralistes

Prescripteurs :

En 2001, d'après les données du National Survey of Prescriptions, Clinard F. estime que **30 millions d'individus en France utilisaient des AINS** contre la douleur, les accidents osseux et musculaires, les dysménorrhées, l'ostéo-arthrite et les inflammations d'origine rhumatologique. Cela représente **8% de toutes les prescriptions des médecins français. Les médecins généralistes sont responsables de 90% de ces prescriptions** (1).

Dans une étude française de janvier 2012, les médecins généralistes sont les prescripteurs les plus fréquents d'AINS : 85,5% des AINS sont prescrits par ces derniers (2).

Type d'AINS prescrit :

Selon cette étude, les AINS les plus prescrits sont l'ibuprofène (20%), le kétoprofène (15%), le diclofenac (15%) et le piroxicam (12%).

Durée moyenne de prescription :

Une étude française récente utilisant les données de l'assurance maladie indique que la durée de prescription moyenne des AINS peut être estimée à 30 jours (6)

Patients :

Selon une étude de l'assurance maladie réalisée dans les Pays de la Loire, près d'un patient sur 7 des omnipraticiens (14%) serait exposé à un AINS. Plus de 12 % des patients de 65 à 75 ans et environ 10% des 75 ans et plus seraient exposés (17).

2. Particularités du sujet âgé

2. 1. Définition et données chiffrées

Selon l’OMS, les personnes âgées se définissent comme âgées de plus de 65 ans.

L’HAS (HAUTE AUTORITE de SANTE) considère qu’il s’agit des personnes de plus de 75 ans ou de plus de 65 ans **et** poly-pathologiques.

Nous avons retenu la première définition pour notre étude.

En France, les personnes de plus de 65 ans représentent 16,7% de la population générale en 2011 (10).

Il s’agit plus fréquemment d’une population poly-pathologique et poly-médicamentée. Ainsi, l’enquête santé et protection sociale de l’institut de recherche en économie de santé de 2000 a mis en évidence qu’en moyenne, la consommation médicamenteuse quotidienne s’établit à 3,6 médicaments par personne de plus de 65 ans et 4,5 par personne de plus de 80 ans (77). En 2002, le CREDES estime que les personnes de 76 ans et plus consomment plus de 5 médicaments par jour.

La principale conséquence de cette poly-médication est la iatrogénie, qui serait responsable de plus de 10% des hospitalisations chez les plus de 65 ans, et 20% chez les plus de 80 ans (12).

2. 2 iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé

2. 2. 1 Définitions de la iatrogénie :

Dans ses « Réflexions sur la lutte contre la iatrogénie » publiées en 1998, le Haut Comité de la Santé Publique propose comme « comme iatrogènes les conséquences indésirables ou négatives sur l’état de santé individuel ou collectif de tout acte ou mesure pratiqués ou prescrits par un professionnel habilité et qui vise à préserver, améliorer ou rétablir la santé(78).

Bates et al considèrent que l’évènement iatrogène médicamenteux (« Adverse drug reaction ») est tout dommage résultant de l’utilisation d’un médicament ou de l’intervention d’un professionnel de santé relative à un médicament, qui peut provenir

d'une erreur médicamenteuse (ce qui introduit la notion d'évitabilité) ou d'un effet indésirable médicamenteux (EIM) qui renvoie à la notion d'aléa thérapeutique(13,79).

L'OMS la définit comme : « une réaction nocive et non voulue à un médicament, se produisant aux posologies normalement utilisées chez l'Homme pour la prophylaxie, le diagnostic ou le traitement d'une maladie ou pour le rétablissement, la rectification ou la modification d'une fonction physiologique »

Sur le plan législatif, le Code français de la santé publique rajoute à cette définition : « ou résultant d'un mésusage du médicament ou du produit ».

2. 2. 2 Les facteurs de iatrogénie patient-dépendant

2. 2. 2. 1 Modifications pharmacocinétique relatives à l'âge

➤ **Modification de l'absorption :**

Elles découlent de l'association d'un temps de vidange gastrique allongé, d'un pH gastrique augmenté, d'une diminution de la surface d'échange intestinale, d'une diminution de la motilité gastro-intestinale, d'une diminution du flux sanguin splanchnique. En fait, le vieillissement de l'appareil digestif modifie peu l'absorption des médicaments, probablement plus influencé par les interactions médicamenteuses et l'effet de certaines substances, notamment les laxatifs, les médicaments modifiant le pH et la vidange gastrique (80,81).

➤ **Modifications de la distribution et du transport :**

L'eau totale et la masse maigre diminuent, la masse grasse augmente, d'où un risque de surdosage de substances hydrosolubles, et d'accumulation puis relargage des substances liposolubles. La diminution de l'albuminémie et de ses sites de fixation entraîne une augmentation de la fraction libre, active, des substances se liant aux protéines (80,81).

➤ **Modifications du métabolisme hépatique :**

A cause de la diminution du flux sanguin hépatique (-40%), les substances qui subissent un premier passage hépatique important ont une concentration plasmatique plus élevée et une clairance diminuée. La métabolisation des substances moins dépendantes du flux sanguin est plus influencée par la combinaison de la diminution de la masse hépatique, de l'activité enzymatique (très variable d'un individu à un autre et relativement peu dépendante de l'âge), de la liaison aux protéines, et dépend donc plus de facteurs individuels que du vieillissement en général. Finalement, le vieillissement hépatique ne justifie pas d'adaptation thérapeutique en soi (80).

➤ **Modifications de l'excrétion rénale :**

La diminution du flux sanguin rénal, de la filtration glomérulaire, de la sécrétion et de la réabsorption tubulaires, justifient l'adaptation posologique des substances à élimination rénale en se basant sur la clairance de la créatinémie (la créatinine seule ne suffit pas, étant trop dépendante de la masse musculaire qui diminue avec l'âge) (80,81).

Cette clairance peut être estimée à l'aide de la formule de Cockcroft-Gault (CG) et de l'équation établie par le groupe de l'étude MDRD (Modification of Diet in Renal disease) (82,83).

Une étude a comparé en 2005 l'utilisation des deux formules. Globalement, l'estimation du débit de filtration glomérulaire (DFG) par les deux formules est très proche des valeurs mesurées. Les plus grands manques de précision sont constatés chez les sujets de moins de 65 ans dont le DFG est supérieur ou égal à 60 ml/min/1.73m², les sujets maigres (Indice de masse corporelle ou IMC inférieur à 18.5 kg/m²) alors qu'avec la formule de CG ils sont observés surtout chez les sujets obèses (IMC supérieur à 30 kg/m²). Pour un DFG inférieur à 60 ml/min/1.73m², la formule MDRD permettrait une meilleure estimation comme chez les sujets âgés et les sujets obèses (84). L'un des obstacles à l'utilisation de la formule MDRD est sa complexité mais elle offre le relatif avantage de s'affranchir de la mesure du poids du patient.

➤ **Modifications de la pharmacodynamie :**

Comparé à ce qui est constaté chez les sujets plus jeunes, les effets des substances sur les sites d'action peuvent être plus importants à dose identique (opiacés, benzodiazépines, AVK, IEC, inhibiteurs calciques, L-dopa) ou moindres (diurétiques, béta 2 mimétique). Ces différences peuvent être liées à des variations du nombre de récepteurs, des modifications de l'effet au niveau du récepteur ou de l'effecteur (80,81).

2. 2. 2. 2 La polymédication

Il a été montré de manière constante que le nombre de prescriptions inappropriées (85), ainsi que l'incidence d'effets indésirables médicamenteux (86, 87, 88) croissent avec le nombre de médicaments pris, notamment au-delà de quatre (89). La polymédication a été incluse dans la liste des facteurs de risque d'EIM par des consensus d'expert (90).

L'augmentation des de l'incidence des EIM allant avec l'avancement en âge pourraient être liée à l'exposition croissante aux multiples médicaments qu'aux effets de l'âge lui-même. Il a été démontré que le lien entre vieillissement et EIM a tendance à disparaître quand les adaptations thérapeutiques adéquates ont été réalisées (80).

Une étude retrouve que les médicaments à visée étio-pathogénique ne représentent que la moitié des substances prescrites aux sujets âgés, l'autre moitié étant constituée par les médicaments à visée symptomatique et les psychotropes(91). Cela illustre indirectement, selon Gonthier et al., le déficit d'explications et le manque de prise en considération des manifestations fonctionnelles rencontrées au cours du vieillissement(92).

Mais on peut observer que les schémas thérapeutiques incluant deux ou plus médicaments, pour traiter de manière optimale un état pathologique chez le sujet âgé, sont de plus en plus nombreux (par exemple dans l'hypertension artérielle, la cardiopathie ischémique, l'insuffisance cardiaque, le diabète de type 2...). Ainsi, la polymédication devient souvent légitime chez les personnes âgées qui présentent souvent de multiples comorbidités (93).

2. 2. 2. 3 L'observance thérapeutique

Il s'agit également d'un facteur important de iatrogénie.

Dans leur étude sur l'incidence et l'évitabilité des EIM chez les personnes âgées vivant hors institution, Gurwitz et al. ont mis en évidence que 21% des EIM sont liés à un défaut d'observance. Les erreurs répertoriées sont : mauvaise posologie, poursuite du traitement malgré les instructions d'arrêt données par le médecin, refus de prendre le médicament, poursuite du traitement malgré la survenue d'EI identifiés en tant que tels par le patient, automédication avec les traitements d'une autre personne (94)

Les facteurs favorisant la mauvaise observance seraient : la polymédication, la complexité du traitement, la dépression, les troubles cognitifs, l'HTA asymptomatique (15)

2. 2. 2. 4 Les facteurs de risque sociaux et environnementaux

Ces facteurs peuvent influencer la prise en charge médicale et le suivi thérapeutique, en particulier :

- L'isolement social
- La dépendance
- Le changement de mode de vie (déménagement, institutionnalisation)

Les conditions climatiques extrêmes

2. 2. 3 Les facteurs de iatrogénie médecin- dépendants

La survenue d'évènements iatrogènes ne se limite pas à la prescription de substances déconseillées chez le sujet (comme celles répertoriées dans la liste de Beers ou autre). Trois grandes modalités de prescription sub-optimales potentiellement iatrogène ont été identifiées (15,80) :

- L'overuse (l'excès de traitement) :

Elle inclut les médicaments prescrits en absence d'indication et ceux qui n'ont pas d'efficacité prouvée (médicaments à Service Médical Rendu Insuffisant). Il s'agit d'un

facteur de polymédication injustifiée donc source de iatrogénie. C'est la conséquence de la superposition de traitements symptomatiques sans raisonnement global (parfois favorisée par la demande pressante de la personne âgée) (80).

- Le misuse (la prescription inappropriée) :

Il s'agit de la prescription de médicaments dont le rapport bénéfice/risque est défavorable chez le sujet âgé

- L'underuse (l'insuffisance de traitement)

Dans une étude chez les sujets âgés vivant en maison de retraite, Gurwitz et al. soulignent que sur l'ensemble des EIM recensés, on note 59% d'erreurs au stade de la prescription, 80% au niveau de la surveillance.

Pour les erreurs au stade de la prescription, il s'agit de **48% d'erreurs de posologies, 38% d'erreurs de choix thérapeutique** et dans **12 % des cas une interaction médicamenteuse connue.**

Les défauts de surveillance constatés sont : une surveillance biologique inadéquate, un délai trop long entre la réception des résultats et l'application de mesures adéquates, l'absence de réaction ou un délai trop long face à des signes fonctionnels cliniques et/ou biologiques de toxicité médicamenteuse. Les erreurs survenant au stade de la dispensation et de l'administration sont d'une plus faible occurrence (95)

Une méta-analyse évaluant les EIM liés à une prescription inappropriée (médicaments contre-indiqués, à risque d'interaction, ceux non nécessaires, ceux auxquels le patient avait mal réagi et enfin ceux prescrits par erreur) rapporte une proportion moyenne de 16,7% d'EIM chez les patients admis à l'hôpital et de 42,7% chez les patients à domicile. La proportion moyenne d'erreur de posologie retrouvée dans ces 2 groupes est respectivement de 26,8% et 22%(96).

L'étude ENEIS a retrouvé, parmi les EIM graves causes d'hospitalisation, une proportion de 47% liés « à la pratique ». Parmi ceux-ci, dans 85% des cas, il s'agit d'une prescription, d'une administration ou d'un suivi inadaptés et dans 15% des cas une absence de traitement (par absence de traitement, par mauvaise compliance du patient, ou par absence d'administration) (14).

2. 2. 4 Morbi-mortalité

Les effets indésirables médicamenteux (EIM) sont une cause fréquente d'hospitalisation et de décès chez les sujets âgés :

Les EIM seraient responsables de 3,19% des hospitalisations, selon une enquête menée par les centres de pharmacovigilance français(6). En extrapolant ces résultats avec les données statistiques françaises, ce chiffre correspondrait à plus de 139000 patients admis chaque année pour la survenue d'un EIM. Dans la même étude, menée en 2000, 27% des patients admis pour EIM présentaient une complication gastro-intestinale et 9% une hémorragie digestive due aux AINS. Ces derniers seraient responsables de près d'1/4 des effets indésirables signalés officiellement.

Une méta- analyse publiée sur 68 études observationnelles (USA, Australie, Europe) s'échelonnant entre 1973 et 2000, englobant 123794 hospitalisations, a retrouvé en moyenne, avec de grandes variations entre les études (elles-mêmes de taille très variables, allant de 41 à 24000 admissions) $4,9\% \pm 0,1$ d'hospitalisations en lien avec un EIM (entre 0,2 et 41,3%). Parmi ces études, 17 concernaient les sujets âgés (7553 admissions), avec une moyenne de $19,6\% \pm 4,6$ d'hospitalisations liées à un EIM. Parmi ces 68 études, 12 rapportaient le critère d'évitabilité, avec, pour celles concernant les sujets âgés, une moyenne de $87,9\% \pm 0,06$. Les auteurs ont insisté sur la difficulté à prouver une différence significative compte tenu de la grande hétérogénéité des études. L'évitabilité des EIM observés dans une étude américaine portant sur 27617 personnes âgées soignées au domicile est estimée à 27,6%(94). Gurwitz et al. avaient précédemment étudié l'incidence et l'évitabilité des EIM dans 18 maisons de retraite, retrouvant sur 28839 résidents mois, 1,89% d'EIM, dont 6% étaient jugés menaçant le pronostic vital. Dans 51% des cas, ces EIM étaient jugés évitables, incluant 72% des EIM jugés fatals ou menaçant le pronostic vital (97). En 2005, un autre travail mené par le même auteur, réalisé en institution et portant sur plus de 1200 patients sur 9 mois, a relevé plus de 800 EIM dont 42% sont jugés évitables (et 61% des EIM « sérieux, menaçant le pronostic vital et fatal ») (95)

L'étude prospective de l'APNET (Association Pédagogique Nationale pour l'enseignement de la Thérapeutique) publiée en 2003, sur les EIM observés dans 10 services d'Accueil et d'Urgences français, a retrouvé $21\% \pm 2$ d'admissions dues à un

possible EIM. Leur évitabilité était évaluée comme plausible ou vraisemblable dans 37,9% des cas (86).

En 2004, Pirmohamed et al. ont rapporté dans une analyse prospective (98) de 18820 admissions dans 2 hôpitaux anglais, que 6,5%±0,3 de ces admissions étaient jugées secondaires à un EIM. Les patients souffrant d'un EIM étaient significativement plus âgés que les autres (76 versus 66 ans).

Leur analyse suggère une incidence des décès liés à un EIM de 0,15% (soit 5700 décès annuels en Angleterre, extrapolés à plus de 10000 en tenant compte des EIM survenant en cours d'hospitalisations) (98).

2. 2. 5 Classes thérapeutiques en cause d'EIM

Dans l'étude de Pirmohamed et al, les classes en cause sont : **les AINS (29,6% incluant l'acide acétylsalicylique)**, les diurétiques (27,3%), la warfarine (10,5%), les IEC et ARA2 (7,7%), les antidépresseurs (7,1%), les bêtabloquants (6,8%), les opiacés (6%), la digoxine (2,9%), la prednisolone (2,5%), le clopidogrel (2,4%) (98)

Dans l'étude de l'APNET, les classes incriminées sont : les psychotropes (20,5%), les médicaments à visée cardiovasculaire (15,4%), **les AINS (13,9%)**, les diurétiques (11,7%), les anticoagulants (9,3%) (86).

L'étude ENEIS (Evènements indésirables liés aux soins en établissement de santé), présentée en 2005, a retrouvé à l'origine des EIM graves causes d'hospitalisations : les anticoagulants (33%), les médicaments à visée cardiovasculaire (19%), **les AINS (7%)**, les psychotropes (7%), les cytostatiques (7%). **La proportion d'évitabilité était plus importante pour les 4 premières classes dont les AINS.**

2. 2. 6 Automédication des personnes âgées et rôles du médecin généraliste

2. 2. 6. 1 Automédication

L'automédication est un comportement qui prend une ampleur croissante ces dernières années (99), renforcé par la mise à disposition « devant le comptoir » de certains médicaments. En 2010, 14,1% des médicaments vendus, dont les antalgiques, l'étaient dans un contexte d'automédication.

Ces derniers constituent la classe la plus utilisée en automédication (100). Dans cette classe, il faut distinguer les AINS, de par leur large champ d'application et leur efficacité clinique mais aussi par la fréquence et la gravité potentielle des effets indésirables liés à leur consommation. En 2010, 14,1% des médicaments vendus l'étaient dans un contexte d'automédication.

En France, on peut trouver en vente libre : ibuprofène 200 ou 400 (mg), acide acétylsalicylique 320, 500 ou 1000 mg (101). Ils font partie des médicaments les utilisés dans le monde. Dans la plupart des cas, ils sont bien tolérés car pris aux doses recommandées et sur de courtes durées. Il faut cependant garder à l'esprit que leur utilisation est loin d'être dénuée de tout danger, notamment dans le cadre d'une consommation à risque : surdosage, interactions médicamenteuses, comorbidités, âge élevé.

En gériatrie, l'automédication (consommation d'un médicament sans prescription médicale) est fréquente et concernerait 1/3 des patients. **Après 65 ans, elle dépasse les 50%**, les médicaments le plus souvent impliqués sont les antalgiques avec l'aspirine, les AINS (ibuprofène) et les laxatifs. On trouve ensuite les médicaments antitussifs et à visée ORL, à visée digestive (pansements gastriques...), les fortifiants (vitamines, calcium, oligo-éléments...), les pommades (dermocorticoïdes, émoullissants...), plus rarement elle concerne les antibiotiques, les anti-dépresseurs et les antidépresseurs.

Les troubles les plus souvent retrouvés sont : les céphalées, les algies dentaires ou ostéo-articulaires (dont l'arthrose) dans 50% des cas, suivies des infections ou symptômes mineurs (rhume, toux, syndrome viral : 25%), les troubles digestifs, les manifestations cutanées et enfin les troubles psychiques.

2. 2. 6. 2 Rôle du prescripteur

- Tout prescripteur se doit de *respecter les mesures de précaution* relatives à toute prescription : respect des indications (notamment celles listées sur les autorisations de mise sur le marché : AMM), des contre-indications, des précautions d'emploi, des posologies, prise en compte des interactions médicamenteuses, éléments qui sont tous disponibles dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP).

- *Respect des règles de bon usage* qui peuvent être formulées par différents organismes indépendants (ANSM, HAS) et les sociétés savantes.

- *Rôle préventif* du médecin généraliste dans la gestion du risque thérapeutique : le médecin généraliste a un rôle primordial d'éducation du patient et/ou de son entourage à la prise en charge de sa santé. Des études ont montré que les patients qui ont une meilleure connaissance des effets indésirables des AINS ont un risque moindre de survenue d'effets indésirables graves (102).

- De par son rôle de médecin référent, le médecin généraliste se doit d'avoir une *gestion globale de l'ordonnance*, en limitant le nombre de prescriptions et en réévaluant à chaque renouvellement ou consultation la nécessité et la pertinence de chaque thérapeutique. Son anamnèse médicamenteuse doit rechercher **aussi une automédication** (notamment via l'armoire à pharmacie personnelle), des abus, des usages inappropriés ou détournés.

- *Prévention secondaire* : elle passe par la déclaration systématique aux organismes de pharmacovigilance de tout évènement indésirable en lien avec l'utilisation d'un médicament. Cette déclaration peut être effectuée par tous les professionnels de santé mais aussi par le patient depuis la modification de la procédure, réalisée en juin 2012 (103).

3. Evaluation des pratiques professionnelles

3. 1. Définition et principe général

Le *décret n°2005-346 (104)* du 14 avril 2005 paru au Journal officiel stipule que : « L'évaluation des pratiques professionnelles (EPP) mentionnée à l'article L.4133-1-1 a pour but l'amélioration continue des soins et du service rendu aux patients par les professionnels de santé.

Elle vise à promouvoir la qualité, la sécurité, l'efficacité et l'efficience des soins et de la prévention et plus généralement la santé publique, dans le respect des règles déontologiques. L'EPP avec le perfectionnement continu des connaissances fait partie intégrante de la formation médicale continue ».

En réalité, le terme d'EPP regroupe non seulement l'évaluation des pratiques professionnelles mais il inclut aussi la mise en œuvre et le suivi d'actions d'amélioration.

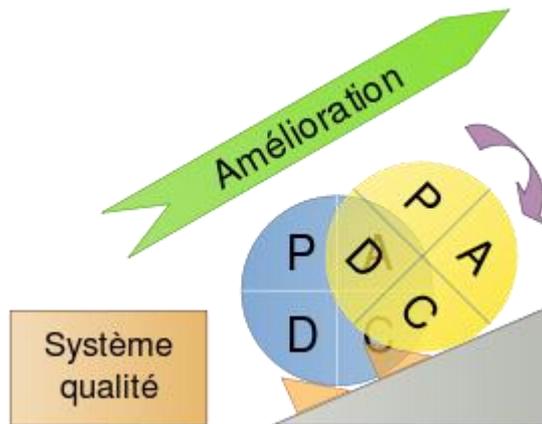
Pour les médecins, la loi du 09 Août 2004 (105) confirme l'obligation de la formation médicale continue. La loi du 13 Août 2004 de la réforme d'assurance maladie (106) soumet tous les médecins à une obligation des pratiques professionnelles.

Il s'agit d'une évaluation formative et non pas punitive, intégrée à la pratique.

Les EPP s'inscrivent d'une manière générale dans le modèle proposé par Deming dans les années 60, appelé « roue de DEMING » ou roue de la qualité (**figure 1**) qui comprend 4 étapes distinctes (en anglais *PDCA : Pla, Do, Check, Act*) qui se succèdent indéfiniment :

1. Planifier : c'est l'étape de la définition de la démarche traduite dans le référentiel, d'identification des professionnels et des structures impliqués e d'organisation successives de l'étude.
2. Faire : c'est l'étape de mesure de la pratique au regard du référentiel.
3. Vérifier : c'est l'étape de la confrontation des données recueillies au référentiel (correspondant à « une pratique idéale ») et de la constatation d'écart entre les deux.
4. Réagir : c'est l'étape au cours de laquelle les professionnels s'efforcent d'améliorer leur pratique pour réduire les écarts avec le référentiel.

Figure 1 : la roue de la qualité ou la roue de DEMING PDCA



Les EPP sont actuellement bien codifiées et il existe des programmes d'élaboration d'EPP validés par la HAS (107). Il existe une fiche technique sur l'audit clinique proposée par la HAS (108).

La formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles ont été remplacées par le Développement Personnel continu (DPC) depuis la loi HPST du 21 Juillet 2009 qui regroupe les éléments suivant :

- **Une réflexion critique personnelle sur sa pratique**
- **Une analyse systématique des savoirs mis en œuvre au quotidien (pour mettre en cohérence théorie et pratique)**
- Une mise en perspective des problèmes individuels dans un contexte plus large, organisationnel et social
- Une recherche et une mise en œuvre des ressources (formations ou autres...) nécessaires à partir de cette analyse.
- **Une responsabilisation de chaque praticien (engagement dans une démarche d'autoévaluation)**

3. 2 Les différentes approches et méthodes d'EPP

En fonction de l'objectif visé, on décrit 4 approches différentes (avec pour chacune d'elles la méthode correspondante indiquée **en gras**).

1. *L'approche par comparaison à un référentiel* : elle vise à analyser une pratique professionnelle en la comparant à des références admises en réalisant un **audit clinique** ou un **audit clinique ciblé** (dont l'étude est centrée sur une pratique bien précise).

2. *L'approche par processus* : le but est de perfectionner une prise en charge ou de contrôler les risques d'une activité ou d'un secteur par la réalisation d'un **chemin clinique** ou d'un **programme d'amélioration continu de la qualité (PAQ)**. Il s'agit, soit de planifier la prise en charge pluridisciplinaire des patients présentant une pathologie comparable, soit d'analyser les processus de prise en charge globale existants pour les améliorer.

3. *L'approche par problèmes* : il s'agit d'analyser des événements indésirables ou de traiter un dysfonctionnement par le biais d'une **revue de morbi-mortalité**. Les équipes médicales ou soignantes examinent à posteriori les incidents morbides ou les accidents létaux. L'objectif est de porter un regard critique sur la prise en charge du patient, de déterminer la part d'évitable de l'évènement et de rechercher collectivement les causes du dysfonctionnement.

4. *L'approche par indicateurs* : par la mise en place et analyse d'indicateurs, on surveille un ensemble de phénomènes préétablis afin d'en étudier les variations et ainsi agir en fonction des résultats.

4. Recommandations de prescriptions chez la personne âgée.

Il existe différents référentiels médicaux sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, sur la prévention du risque iatrogène chez le sujet âgé et enfin sur la prescription des AINS et des IPP.

1. ANAES-ANDEM 1995 : Recommandations et références – Prescriptions pluri-médicamenteuses chez la personne âgée de plus de 70 ans (Annexe 1)

En matière de prescription chez le sujet de plus de 70 ans : « Avant de prescrire, il faut connaître les antécédents thérapeutiques et les traitements en cours [...]. Pour prescrire, il est important de connaître le poids des malades pour adapter la posologie [...]. En matière de surveillance de la prescription chez le sujet âgé de plus de 70 ans : « l'estimation de la clairance de la créatinine doit être faite avant la prescription, et de plus, répétée lors d'un épisode aigu ou annuellement. On doit rechercher une hypotension orthostatique [...] Il faut vérifier que les associations prescrites ne provoquent d'interactions médicamenteuses à incidence clinique [...] »

2. AFSSAPS 2005. Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé- Mise au point (109)

- Leur utilisation doit être très prudente chez le sujet âgé en raison du risque de mauvaise tolérance digestive et d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle.

- Leur utilisation est déconseillée quel que soit la classe en cas de cardiopathie sous-jacente (risque de décompensation cardiaque).

Les coxibs sont contre-indiqués chez les patients présentant une maladie cardiaque (telle qu'une cardiopathie ischémique ou une insuffisance cardiaque) ou une maladie cérébro-vasculaire (antécédent d'accident vasculaire cérébral ou d'accident ischémique transitoire). Ils doivent être utilisés avec prudence par les patients présentant des facteurs de risque cardiovasculaires, tels qu'une hyper-tension, un taux de cholestérol élevé, un diabète ou un tabagisme

-En dehors de certains rhumatismes inflammatoires aigus ou chroniques, le recours à un AINS ne doit être envisagé qu'après l'échec du paracétamol et/ou des autres modalités thérapeutiques appropriées à l'affection en cause.

•Le traitement doit être aussi court que possible et à la dose minimale efficace.

•Surveiller :

-la fonction rénale et l'hydratation en raison de la néphrotoxicité ;

-la tolérance digestive : en effet, les patients âgés sont plus à risque d'effets indésirables graves à type de perforation et/ou d'hémorragies digestives. Une protection gastrique (inhibiteurs de la pompe à protons, misoprostol) doit être envisagée.

•Attention aux co-prescriptions/co-administrations des AINS avec certains médicaments à visée cardiovasculaire ou des anticoagulants :- l'association aux IEC, aux ARA II ou aux diurétiques nécessite des précautions d'emploi en raison du risque d'insuffisance rénale aiguë ;-l'association avec les anticoagulants (association contre-indiquée avec les AINS pyrazolés et déconseillée avec les autres AINS) et les antiagrégants plaquettaires(association à prendre en compte) augmente le risque hémorragique ;

-il existe un risque de résistance aux anti-hypertenseurs et un risque de décompensation d'insuffisance cardiaque.

3. AFSSAPS 2006. Rappel des règles de bon usage des AINS (110)

Il y est rappelé les précautions à prendre avant, pendant et après la prescription d'un AINS.

Avant la prescription, il est rappelé d'évaluer le risque digestif en recherchant des antécédents d'ulcères/saignement digestif ou de perforation, d'évaluer le risque cardiovasculaire en recherchant les facteurs de risque cardiovasculaire et les antécédents cardiovasculaires du patients (IDM, AOMI,AVC, insuffisance cardiaque...) et d'évaluer le risque rénal par le biais de la clairance de la créatinine et la prise en compte des co-prescriptions telles que les IEC, ARAII ou diurétiques.

Pendant la prescription, il est recommandé de choisir un AINS qui respecte l'AMM, à la dose minimale efficace et pendant la durée la plus courte possible, en respectant les contre-indications, les précautions d'emploi et les interactions médicamenteuses (autre AINS, antiagrégant plaquettaire, AVK, corticoïdes, IRS, diurétiques, IEC, ARAII ...)

Après la prescription, il est recommandé de surveiller l'apparition d'effets indésirables digestifs et d'éventuelles manifestations cutanées.

4. ANSM Juillet 2013 : rappel du bon usage des AINS (annexe 2, 111)

Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

- cardiopathie ischémique avérée,
- artériopathie périphérique,
- antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).

L'Etoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée

En matière d'indication thérapeutique :

- il est recommandé de **respecter les indications thérapeutiques** « Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter »
- il est recommandé de **ne pas traiter au long cours de façon systématique** « En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas. Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS »

En matière de prévention de la iatrogénie : Chez le sujet âgé, il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé et de « Prescrire et utiliser les AINS à la **dose minimale efficace**, pendant **la durée la plus courte possible** »

Après la prescription, outre les **effets digestifs et cutanés**, il est recommandé de **surveiller** l'apparition d'effets indésirables **cardiovasculaires** (prise de poids, œdème des membres inférieurs, douleur thoracique, dyspnée ...) et de **manifestations infectieuses**. « Les AINS sont susceptibles de masquer des premiers signes d'une infection et ainsi aggraver le pronostic de certaines infections. Des cas d'aggravation

d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL ont été rapportés. »

5- HAS- Bon Usage du médicament « les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte » (Juin 2009, mise à jour décembre 2009) (112)

La prescription d'un anti-sécrétoire en association aux AINS ne se justifie que dans des situations à risque clairement identifiées :

- Plus de 65 ans
- Antécédent d'ulcère gastrique ou duodénal, compliqué ou non. Dans ce cas, une infection à *Helicobacter Pylori* doit être recherchée
- Association à un antiagrégant plaquettaire, notamment l'aspirine à dose faible et le clopidogrel et/ou les corticoïdes et/ou un anticoagulant (tout en rappelant que ces associations doivent être évitées)

Les IPP seront utilisés à demi-dose (sauf oméprazole pleine dose), il n'y a pas de bénéfice clinique supplémentaire à prescrire une pleine dose (Grade A).

Au final, 4 molécules ont cette indication :

- Esomeprazole : à demi dose, soit 20 mg/j jusqu'à la fin du traitement par AINS
- Lanzoprazole : à demi dose, soit 15 mg/j jusqu'à la fin du traitement par AINS
- Oméprazole : à pleine dose, soit 20mg/j jusqu' à la fin du traitement par AINS
- Pantoprazole : à demi dose, soit 20 mg/j jusqu'à la fin du traitement.

6. En synthèse de ces recommandations, il est préférable chez le sujet âgé :

- D'éviter les AINS et de se référer aux indications si la prescription est nécessaire
- De respecter les contre-indications
- De prendre en compte le risque cardiovasculaire, le risque rénal et le risque digestif avant toute prescription.
- D'éviter les oxicams et les dérivés indoliques,
- De choisir un AINS à demi-vie brève,
- Avec une durée de traitement la plus courte possible (inférieure à 10 jours),
- Avec une posologie à dose minimale efficace (étant données les recommandations, la prudence serait l'utilisation de demi-dose chez les sujets de plus de 70 ans)

- D'éviter les prescriptions à risque : association à un autre AINS, corticoïdes, AVK, diurétiques, IEC, ARAII, IRS...
- D'utiliser un protecteur gastrique, chez les sujets de plus de 65 ans, même en absence d'antécédent gastroduodéal
- Donner une information de qualité aux patients et/ou l'entourage sur les effets indésirables potentiels et les signes d'alerte
- Faire une éducation du patient et/ou de l'entourage sur l'automédication avec les AINS et ainsi prévenir une consommation potentiellement dangereuse
- Prescrire une créatininémie (avec estimation de la clairance selon la formule de Cockrauft-Gault ou le MDRD) dans les 3 semaines de traitement, surtout s'il existe un risque rénal.

MATERIELS ET METHODES

Notre but est d'évaluer les pratiques professionnelles comparées aux recommandations scientifiques.

Nous avons décidé de faire d'abord une étude qualitative pour évaluer les habitudes de prescriptions d'AINS des médecins généralistes, disposant d'un faible échantillon de médecins.

Puis nous avons réalisé une étude quantitative en faisant un audit clinique via une enquête rétrospective, dans un service de consultations non programmées d'une clinique à Evry (en Essonne, 91), dans lequel exercent six médecins généralistes. Ce service est informatisé, utilisant le logiciel Mediboard.

L'objectif de cette évaluation est d'identifier les recommandations non suivies.

Après l'analyse des résultats, notre but sera d'ouvrir une discussion sur les recommandations non suivies et de proposer des axes d'amélioration avec notamment la rédaction d'une feuille de surveillance et conseils à destination des patients.

Enfin, une réévaluation pourra être faite dans 12 mois pour vérifier si les actions d'améliorations ont conduit à optimiser les prescriptions d'AINS chez les personnes de plus de 65 ans. Cette réévaluation pourra être faite par nous ou un autre interne, à condition d'avoir l'accord des médecins participant à l'étude.

1. Etude qualitative par réalisation d'entretiens individuels semi-dirigés

1. 1 Choix de la méthode qualitative

Avant de procéder à l'étude quantitative, nous avons fait **une étude qualitative en réalisant des entretiens semi-dirigés** avec les six spécialistes en médecine générale du service de consultations non programmées, localisé à Evry.

Notre but est de faire **le point faire sur leurs habitudes de prescriptions, sur leurs connaissances globales dans l'utilisation des AINS et enfin sur leurs rapports aux recommandations.**

La démarche qui semble la plus adaptée pour répondre aux questions posées est la méthode qualitative basée sur **des entretiens individuels semi directifs avec les médecins généralistes.**

Les méthodes qualitatives sont couramment utilisées en sciences sociales (sociologie, ethnologie, anthropologie et mercatique...), son utilisation devient de plus en plus courante en Médecine Générale car elle s'adapte bien aux sujets abordés par cette discipline.

Plusieurs méthodes existent en recherche qualitative :

- la méthode basée sur « l'observation directe » qui consiste à collecter des informations sans intervenir de manière significative sur le terrain. Cette méthode n'est pas adaptée à la question posée, de plus elle présente des contraintes pratiques non négligeables.
- Le « Focus Groupe » aurait été d'un grand intérêt dans cette étude car il aurait permis d'obtenir une grande variété de points de vue et de perceptions, stimulés par l'interaction entre les membres du groupe avec un devoir de justifier chacun de leur propos.

Malheureusement, de nombreuses contraintes se sont posées dans notre cas du fait de ma population hétérogène dans le temps, il nous a été impossible de réunir tous les membres de mon échantillon en même temps dans un même lieu.

- « **L'entretien individuel** » **semi directif semble** être le plus adapté pour répondre à la question posée et permet un recueil de données plus pertinent car il permet d'aborder les différents thèmes avec plus de liberté et donc apporte une richesse et une précision plus importantes dans les informations recueillies. Les entretiens sont basés sur un guide d'entretien qui a été réalisé à partir des données de la littérature et de ma propre hypothèse, puis ajusté après chaque entretien.

Un questionnaire d'entretien a été réalisé, comportant 26 questions. La plupart des questions sont des questions ouvertes afin de laisser la personne interrogée s'exprimer **spontanément**.

Nous avons élaboré des questions d'ordre général puis des questions plus « pointues ».

Nous les avons regroupés en **cinq thèmes : évaluation des habitudes de prescription, évaluation des situations de précaution d'emploi, évaluation des mesures de surveillance, évaluation de la gestion de l'automédication, évaluation des sources de connaissance sur les AINS ou la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé**.

Chaque entretien a été réalisé dans un cadre individuel, sous la forme de volontariat.

Nous avons réalisés nous-même ces entretiens, enregistrant chaque partie dans un dictaphone iPhone.

Ces entretiens ont été réalisés pour faire le point sur leurs habitudes de prescriptions, sur leurs connaissances globales dans l'utilisation des AINS et enfin sur leurs rapports aux recommandations.

Nous pensons que l'étude qualitative est plus pertinente pour comprendre les comportements des praticiens, les réponses obtenues pourront être corrélées aux résultats obtenus dans l'étude quantitative et ainsi optimiser les actions d'amélioration à mettre en place.

Nous souhaitons ainsi obtenir leur adhésion à cet audit qui vise à induire une amélioration des pratiques et ainsi les sensibiliser aux particularités de la prescription des AINS chez le sujet âgé.

Leur motivation et leur adhérence au projet sont primordiales pour espérer un impact positif sur leurs pratiques.

Un document d'information précisant les différentes modalités de l'étude a été remis aux MG acceptant de participer à l'étude.

1. 2 Questionnaire d'entretien individuel :

Première partie : population étudiée

1. Age
2. Sexe
3. Ancienneté d'exercice
4. Part de personnes âgées dans la patientèle
5. Autre mode d'exercice
6. Formations complémentaires

Deuxième partie : questionnaire d'entretien

Thème 1 : évaluation des habitudes de prescription

Question 1 : Dans votre pratique courante, à quelle fréquence prescrivez-vous des AINS ? (toujours, fréquemment, au cas par cas, rarement, jamais).

Et chez les patients de plus de 65 ans ?

Question 2 : Quels AINS avez-vous l'habitude de prescrire ?

Pour quelles raisons ?

Question 3 : Dans quelles situations utilisez-vous les AINS ? Et chez les plus de 65 ans ?

Question 4 : Globalement (sur l'ensemble de vos prescriptions) quand vous prescrivez un AINS, les utilisez-vous pour des périodes courtes, intermédiaires, longues ?

Question 5 : Dans quels cas, avez-vous tendance à les éviter ? Et chez les plus de 65 ans ?

Thème 2 : Evaluation des situations de précaution d'emploi

Question 6 : Quand vous prescrivez des AINS, tenez-vous en compte les contre-indications ? Si oui, lesquelles ?

Question 7 : Quand vous prescrivez des AINS, tenez-vous compte des effets indésirables des AINS. Si oui, lesquels ?

Question 8 : Par quels moyens essayez-vous de prévenir la survenue d'effets indésirables ?

Question 9 : Prescrivez-vous des IPP (inhibiteur de la pompe à protons) quand vous prescrivez un AINS ? Si oui, dans quelles situations ?

Question 10 : Quand vous prescrivez des AINS, tenez-vous en compte les associations médicamenteuses dans votre réflexion ? Si oui, avec quelles classes médicamenteuses les associez-vous avec précaution ?

Question 11 : Par exemple, prenez-vous des précautions : avec AVK ? Avec antiagrégant ? Corticoïdes ? IRS ? IEC/ARAII/diurétique ?

Si oui ? Pourquoi ?

Thème 3 : Evaluation des mesures de surveillance

Question 12 : Après la prescription d'un AINS, donnez-vous des mesures de surveillance ?

Si oui, sont-elles d'ordre clinique ? Biologique ?

Question 13 : Prescrivez-vous une surveillance biologique à distance ? Si vous prescrivez en complément une surveillance biologique, que comporte-elle ?

Question 14 : Chez quel type de patients avez-vous tendance à prescrire une surveillance biologique ?

Question 15 : Quels sont les objectifs de ces mesures de surveillance ?

Par exemple :

- imposer un arrêt du médicament et consulter rapidement ?
- Informer le patient sur la survenue d'effets indésirables ?
- La recherche d'effets indésirables, par exemple avec un éventuel bilan biologique ?

Question 16 : Si oui, par quels moyens donnez-vous ces mesures de surveillance (information orale, écrite, seulement au patient ? à la famille ou accompagnant)?

Question 17 : Les mesures de surveillance communiquées sont-elles reportées dans le dossier médical ?

Thème 4 : évaluation de la gestion de l'automédication

Question 18 : Recherchez-vous une éventuelle automédication avant toute prescription d'AINS ?

Question 19 : Faites-vous de la prévention pour limiter l'automédication chez vos patients ? Et chez les plus de 65 ans ?

Question 20 : Abordez-vous avec vos patients, le risque potentiel d'automédication avec les AINS ?

Si oui, par quels moyens ?

Question 21 : Reportez-vous dans le dossier médical, la prévention de l'automédication faite ?

Thème 5 : évaluation des sources de connaissances sur les AINS ou sur la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé ?

Question 22 : Concernant la prescription des AINS, quelles sont vos sources de documentations ?

Concernant la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, quelles sont vos sources de documentation ?

Question 23 : Connaissez-vous l'existence de recommandations sur les AINS ? Sur la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé ?

Si oui, par quels moyens avez-vous pris connaissance de ces recommandations ?

Question 24 : En règle générale, quand vous en avez pris connaissance, appliquez-vous les recommandations dans votre pratique courante ?

Question 25 : Quelles sont vos limites ou quelles difficultés rencontrez-vous dans la mise en pratique de ces recommandations ?

Question finale

Question 26 : Seriez-vous intéressé par une évaluation de vos pratiques (anonyme) dans le cadre d'une enquête rétrospective ?

1. 3 recueil et analyse des données

Le recueil des données a été réalisé selon la méthode de la « Théorie ancrée » ou « Grounded Theory ». Les différents entretiens ont été enregistrés à l'aide d'un dictaphone avec l'accord des interviewés, puis intégralement retranscrits « verbatim » sur support informatique.

La **transcription** des entretiens a été réalisée par **une tierce personne extérieure au domaine médical**, n'ayant pas assisté aux entretiens pour limiter les biais d'interprétation.

Les données de ces entretiens ont ensuite été analysées de la façon suivante : chaque phrase a été décomposée en groupes de mots qui forment des unités élémentaires de sens qui ont été codées et regroupées en « catégories élémentaires ». Ces « catégories élémentaires » ont été ensuite regroupées en « catégories conceptuelles », cette première phase a été **réalisée par une tierce personne pour limiter les biais d'interprétation**. Ce réarrangement en liste de catégories a permis de faire émerger des « thèmes principaux » après une lecture répétée de chaque entretien. Chaque thème est illustré par des exemples, des citations intégrales entre guillemets.

2. Document d'information sur les modalités de l'étude (annexe 3)

3. Etude Quantitative

3.1 Population étudiée

Nous réalisons **une étude rétrospective** dans une structure de consultations spontanées située à Evry, dans l'Essonne (91). Six médecins exercent dans cette structure, ils ont tous acceptés de participer à notre étude pour évaluer leurs prescriptions d'AINS chez le sujet âgé.

Cette structure est informatisée, utilisant le logiciel Mediboard. Il nous a permis de récolter les différentes données nécessaires à la réalisation de l'étude.

Nous décidons de réaliser notre étude rétrospective sur une période de trois mois, située avant Avril 2015 (date de réalisation des entretiens) pour éviter toute adaptation des pratiques, et après Juillet 2013 car notre référentiel de base est « rappel des règles de bon usage des AINS » de l'ANSM.

Nous décidons d'analyser la période du **premier octobre 2014 au 31 décembre 2014**.

3. 1.1 Critères d'inclusion

Les critères d'inclusion sont les suivants :

- Etre âgé d'au moins 65 ans au premier octobre 2014
- Avoir consulté entre le premier octobre et le 31 décembre 2014.
- Avoir eu une prescription d'AINS, quel que soit la voie d'administration, hormis les AINS topiques en prescription seule. Les AINS topiques en cas d'association aux autres AINS peuvent majorer leur risque d'effet indésirable. Nous avons retenus les AINS topiques seulement en cas de prescription associée (deuxième AINS)
- Seules les prescriptions les plus récentes, dans la période considérée, ont fait l'objet de l'étude.

3. 1.2 Critères d'exclusion

Les critères d'exclusion sont les suivants :

- Avoir moins de 65 ans au premier octobre 2014
- Non-respect de la période d'inclusion
- Prescription rédigée par un médecin remplaçant
- L'acide acétylsalicylique à dose anti-agrégante (75mg, 100 mg ou 250 mg)

- Les AINS en application cutanée, si prescrits seuls. Les recommandations ne le concernent pas directement, mais les AINS par voie générale. Mais il est précisé qu'il est nécessaire « d'utiliser les mêmes précautions, du fait d'un faible passage systémique ».
- L'ibuprofène à dose antalgique (200 mg x3 par jour)

3.2 Méthode d'évaluation utilisée : l'audit clinique ciblé

Pour évaluer les pratiques de prescriptions médicamenteuses des AINS, nous utilisons la méthode de l'audit clinique ciblé (ACC) (113). Cette méthode permet à l'aide d'un nombre limité de critères, de comparer ses pratiques à des références admises, en vue de les améliorer.

L'intérêt de cette méthode est sa rapidité et la possibilité d'améliorations conséquentes.

L'ACC se déroule en six étapes :

1. Le choix du thème et du champ d'application
2. Le choix des critères
3. Le choix de la méthode de mesure
4. Le recueil des données
5. L'analyse des résultats : mise en évidence des points forts et des points faibles
6. Les plans d'actions d'amélioration et la réévaluation

3. 2. 1 Choix du thème et du champ d'application

Choix du thème : Un thème d'EPP se choisit sur des critères bien précis :

- *Argument de fréquence* : Les AINS sont fréquemment prescrits, les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs

- *Risque encouru par le patient* : Les AINS sont la cause d'évènements médicamenteux indésirables fréquents et une des causes les plus importantes de iatrogénie chez le sujet âgé. Ils sont le souvent bénins mais parfois graves et potentiellement mortels : saignement digestif, perforation digestive, insuffisance rénale aigue, hyperkalimie,

évènements cardiovasculaires ... Les sujets âgés représentent une population potentiellement fragilisée, en raison de multiples facteurs, en particulier la polymédication et la poly-pathologie. C'est pourquoi l'utilisation des AINS nécessite des précautions d'emploi et une meilleure évaluation du service médical rendu (en estimant la balance bénéfice/risque)

_ Existence de références scientifiques, réglementaires et professionnelles

Il existe des recommandations pour la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé, avec une partie destinée à l'utilisation des AINS.

Les AINS ont été largement étudiés au cours de ces dernières années, en particulier pour le risque rénal et digestif. Mais depuis l'arrivée des coxibs, on étudie de plus en plus le risque cardiovasculaire secondaire aux AINS. Les dernières études montrent que ce sur risque n'est pas seulement imputable aux coxibs mais aussi à tous les AINS, en particulier le diclofénac qui présente depuis les recommandations de l'ANSM de 2013 les mêmes contre-indications que le celecoxib.

Champ d'application de l'étude :

L'étude porte sur les patients pris en charge par les spécialistes en médecine générale dans le service de consultations spontanées d'EVRY.

Après la réalisation des entretiens, un document d'information sur les modalités de l'étude est remis aux médecins participants.

Notre objectif est de sensibiliser les prescripteurs à la prescription des AINS chez le sujet âgé. Nous décidons de réaliser l'étude à une période antérieure à avril 2015 afin d'éviter une modification des habitudes de prescription. Cela nous permettra d'identifier ainsi les points forts et les points faibles à l'issue de notre évaluation.

3.3 Choix du référentiel

Nous nous basons sur les recommandations de bonnes pratiques mentionnées dans « **rappel des règles de bon usage des AINS** », ANSM, Juillet 2013 (Annexe 2) pour définir les critères d'évaluation de prescription des AINS, en y ajoutant quelques critères

issus de la mise au point de l'AFSSAPS « prévenir la *iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé* »,2005. Enfin, nous utilisons les recommandations de l'ANDEM « recommandations et références anti-inflammatoires non stéroïdiens ».

Dans son communiqué, L'ANSM rappelle les règles de bon usage des AINS, en délimitant trois temps de prescription :

1/ Avant la prescription :

- Evaluer le risque digestif
- Evaluer le risque cardiovasculaire : risque de rétention hydro-sodée et risque thrombotique artériel
- Evaluer le risque rénal
- Evaluer le risque global chez les sujets âgés : prendre en compte la poly-médication et la poly-pathologie.

2/ Pendant la prescription :

- Choix de l'AINS et respect de l'AMM
- Respect de la posologie minimale efficace
- Durée d'utilisation minimale
- Respect des contre-indications
- Prise en compte des interactions médicamenteuses
- Informer le patient sur les risques potentiels et sur les précautions à suivre en cours d'automédication

3/ Après la prescription

- Surveiller les effets indésirables digestifs
- Surveiller les effets indésirables cardiovasculaires
- Surveiller les manifestations cutanées
- Etre attentif à toute manifestation infectieuse

Par ailleurs, L'AFSSAPS recommande dans « prévention de la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé de surveiller la fonction rénale et l'état d'hydratation du patient. Enfin, elle précise qu'il est important de prendre en compte le poids du patient lors de toute prescription médicamenteuse et qu'un ajustement posologique peut être induit.

L'ANDEM recommande : - d'éviter les indoliques chez les sujet âgés car ils augmenteraient le risque de chute,

- de réduire les doses en fonction du poids
- d'éviter les molécules à demi-vie longue

3.4 Critères évalués dans l'audit : la grille de recueil

En reprenant les différents éléments énoncés par l'ANSM (annexe 2) et l'AFSSAPS (109,110), des critères de bon usage sont définis sous la forme de question simple fermée. La réponse à chaque critère peut être affirmative, négative ou non communiquée.

Une grille de recueil (**cf. annexe 4**) regroupant l'ensemble des éléments est mise au point. Elle est utilisée pour l'analyse rétrospective de chaque fiche de consultation, incluse dans l'étude.

La formulation sous forme de question fermée simple permet une analyse statistique plus simple. Elle permet d'identifier plus facilement les recommandations non suivies et ainsi de proposer d'éventuelles actions d'améliorations.

Nous soumettons cette grille de recueil de données aux six médecins participant à l'étude, afin de juger avec eux la pertinence des éléments retenus pour notre évaluation. Après avoir obtenu leur accord et valider la grille de recueil, nous décidons de l'utiliser pour notre étude.

Certains points énoncés par l'ANSM sont des recommandations générales, parfois laissées à l'appréciation du prescripteur : la dose minimale efficace, la durée minimale d'utilisation, l'association à des médicaments à risque d'interaction, l'indication du médicament.

La valeur attendue pour chaque critère correspond à un « standard de prescription »

Au total, la grille de recueil se compose de **34 critères** que l'on peut répartir en trois parties, représentant les trois temps de la prescription.

3.4. 1 Avant la prescription

L'ANSM rappelle qu'avant toute prescription d'AINS, il est important d'évaluer le risque digestif, le risque cardiovasculaire, le risque rénal et le risque global du patient.

Evaluation du risque digestif :

Critère 1 : un antécédent d'**ulcère gastroduodéal** est renseigné dans le dossier ?

Critère 2 : **une absence d'antécédent d'ulcère gastroduodéal** est renseignée dans le dossier ?

Critère 3 : un antécédent d'**hémorragie digestive haute ou basse** est renseigné dans le dossier ?

Critère 4 : **une absence d'antécédent d'hémorragie digestive haute ou basse** est renseignée dans le dossier ?

Critère 5 : un antécédent de **perforation digestive** est renseigné dans le dossier ?

Critère 6 : **une absence de d'antécédent de perforation digestive est** renseignée dans le dossier ?

Evaluation du risque cardiovasculaire :

Critère 7 : **une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée** est renseignée dans le dossier ?

Critère 8 : un antécédent d'**insuffisance cardiaque chronique (ICC)** est renseigné dans le dossier ?

Critère 9 : **une absence d'antécédent d'insuffisance cardiaque** chronique est renseignée dans le dossier ?

Critère 10 : un antécédent de **cardiopathie ischémique** est renseigné dans le dossier ?

Critère 11 : **une absence d'antécédent de cardiopathie ischémique** est renseignée dans le dossier ?

Critère 12 : un antécédent **d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique** est renseigné dans le dossier ?

Critère 13 : **une absence d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique** est renseignée dans le dossier ?

Critère 14 : un antécédent **d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** est renseigné dans le dossier ?

Critère 15 : **une absence d'antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** est renseignée dans le dossier ?

Critère 16 : au moins **un facteur de risque cardiovasculaire** (antécédents familiaux, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme) est renseigné dans le dossier ?

Critère 17 : **une absence de facteur de risque cardiovasculaire** est renseignée dans le dossier ?

Evaluation du risque rénal :

Critère 18 : un antécédent **d'insuffisance rénale (aigue ou chronique)** est renseigné dans le dossier ?

Critère 19 : une absence d'antécédent **d'insuffisance rénale (aigue ou chronique)** est renseignée dans le dossier ?

Critère 20 : une **créatinémie datant moins de trois mois** est renseignée dans le dossier ?

Critère 21 : un traitement par **IEC ou ARAlI ou diurétique** est renseigné dans le dossier ?

3.4. 2 Pendant la prescription

Critère 22 : l'autorisation de mise sur le marché (**l'AMM**) est respectée?

Critère 23 : le traitement est instauré à **posologie minimale** ?

Cette notion est définie comme étant la posologie minimale conformément au *RCP*, *VIDAL 2015*.

Critère 24 : la **durée de prescription** est-elle inférieure à 10 jours ? Il s'agit de la durée recommandée par l'ANDEM, 1996 (Annexe 1)

Critère 25 : un **IPP** est prescrit ou est en cours ? D'après Bon Usage du médicament « les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte » de l'HAS (Juin 2009, mise à jour décembre 2009) ils sont préconisés en tant que traitement préventif des maladies ulcéreuses chez les personnes de plus de 65 ans traitées par AINS. Donc les IPP devraient être prescrits systématiquement en cas de prescription d'AINS.

Critère 26 : les **contre-indications absolues** sont-elles respectées ?

Critère 27 : les **AINS à demi-vie longue** sont-ils évités ? Ils sont déconseillés dans les recommandations de l'ANDEM de 1996.

Critère 28 : les **indoliques** sont-ils évités ? Ils favoriseraient les chutes et sont déconseillés chez le sujet âgé d'après les recommandations de l'ANDEM de 1996.

Critère 29 : le **poids** est-il notifié dans le dossier ?

Critère 30 : association avec **médicament à risque d'interaction** ?

a : association avec autre **AINS (quel que soit le mode d'administration)** ?

b : association avec **corticoïdes** ?

c : association avec **AVK** ?

d : association avec **ARAI/IEC** ?

e : association avec **antiagrégant plaquettaire** ?

f : association avec **Inhibiteur recapture sérotonine** ?

g : association avec **diurétiques** ?

3.4.3 Après la prescription

Critère 31 : Informations sur **surveillance des effets indésirables** données ?

A : sur les **effets indésirables digestifs** ?

B : sur les **effets indésirables cardiovasculaires** ?

C : sur les **manifestations cutanées** ?

D : sur les **manifestations infectieuses** ?

Critère 32 : Information et conseils **sur hydratation** donnée ?

Critère 33 : un **contrôle biologique est prescrit** (créatinine, kaliémie) dans les 3 semaines ?

Le délai de réalisation de la surveillance biologique n'apparaît pas clairement dans les recommandations. Mais dans l'étude de Fournier et al. (2), on met en évidence une augmentation significative du risque rénal dans les 30 premiers jours du traitement. Ils ont considéré la réalisation de la créatinémie comme pertinente si elle survenait dans les trois semaines suivant l'instauration du traitement.

Critère 34 : Information sur risque potentiel **automédication** avec AINS donnée ?

L'information sur les risques de l'automédication apparaît dans la partie « pendant la prescription » des recommandations de l'ANSM. On a considéré qu'elle faisait partie de l'information après la prescription et jugé qu'elle pouvait avoir sa place dans la « fiche de surveillance ».

4. Autres variables recueillies

4. 1 Caractéristiques des patients

Pour chaque patient, nous recueillons systématiquement : l'âge au moment de la consultation et son sexe.

Par ailleurs, lorsqu'il est notifié dans le dossier médical, nous recueillons : le mode de vie (à domicile, en institution), son degré d'autonomie (autonome, aides ménagères, aides pour gestes de la vie quotidienne), statut familial (seul, avec compagnon de vie, avec famille, ou en institution).

4. 2 Antécédents médicaux des patients

Nous tenons compte de toutes les données reportées par les médecins généralistes dans le dossier médical, y compris les courriers d'autres intervenants (courrier de maison de retraite, d'autres confrères).

Nous recueillons tous les antécédents médicaux du patient. Nous utilisons ces données d'une part pour estimer le risque cardiovasculaire, digestif, rénal qui seront prises en compte dans la grille de recueil de l'étude :

- Facteurs de risque cardiovasculaire autre que l'âge : tabagisme, diabète, dyslipidémie, HTA, surpoids, sédentarité, antécédents familiaux de pathologies cardiovasculaires précoces.
- Antécédents de cardiopathie ischémique, d'AOMI, d'AVC ischémique
- Antécédents d'ulcère digestif, de perforation ou d'hémorragie digestive
- Antécédents d'insuffisance rénale aigue ou chronique

D'autre part, nous recueillons tous les autres antécédents des patients pour déterminer le nombre de maladies (chronique) traitées au long cours pour évaluer la poly-pathologie de chaque patient. Les patients poly-pathologiques sont plus fragiles et nécessitent une approche encore plus précautionneuse.

4. 3 Traitements médicamenteux des patients

Nous recueillons tous les traitements en cours de prescription chez chaque patient.

Nous nous basons sur le dossier médical ou toute copie d'ordonnance récente au moment de la consultation.

Dans notre grille de recueil, nous nous intéressons particulièrement aux AVK, antiagrégant plaquettaire, autre AINS, corticoïdes, IRS, IEC, ARAII et diurétiques. Ces médicaments ont des risques d'interaction importants avec les AINS.

Nous notons également le nombre total de médicaments utilisé par chaque patient pour déterminer la poly-médication, qui est aussi un élément à risque d'iatrogénie médicamenteuse.

4. 4 Données biologiques des patients.

Nous recueillons la créatinémie soit à partir du dossier médical de consultation, soit dans la rubrique « examens biologiques ». Toute créatinémie datant de plus de 3 mois n'a pas été retenue.

4. 5 Caractéristiques de prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens

Le dossier médical comprend les « fiches de consultation » de chaque patient avec les dates de consultation. Chaque fiche comprend différentes parties : motif de consultation, histoire de la maladie, résultats de l'examen clinique et paraclinique, un volet « examens biologique », un volet « examen radiologique », une partie « traitements » et ordonnance et une partie courrier de correspondant (document scanné).

Nous identifions à partir de ces données :

- Le nom de l'AINS prescrit
- La voie d'administration
- La posologie et la fréquence d'administration
- La durée de prescription
- Le motif de prescription ou l'indication retenue

5. Objectifs de l'étude

Nous réalisons une étude rétrospective observationnelle dans le but de réaliser un audit clinique ciblé afin de comparer leurs pratiques à une grille de recueil de données, mise au point selon les différentes recommandations concernant la prescription des AINS et la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé.

Nous souhaitons identifier les recommandations les moins suivies afin de pouvoir identifier quels pourraient être les actions d'amélioration.

Notre but est de sensibiliser les prescripteurs à la problématique de la prescription et de la iatrogénie des AINS chez le sujet âgé.

Les actions d'améliorations seront menées dès le début de l'étude, après la réalisation des questionnaires. Elles débiteront par la distribution des différentes recommandations citées ci-dessus : « rappel des règles de bon usage des AINS » ANSM, 2013, « recommandations et références Anti-inflammatoire non stéroïdiens », ANDEM, 1996, « *Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé- Mise au point*, AFSSAPS, 2005 », et « *Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'Adulte*. HAS, Juin 2009. Nous allons distribuer la partie « généralités » de la thèse qui rapporte la revue de la littérature concernant les AINS et les sujets âgés.

L'ensemble des résultats sera présenté aux six médecins généralistes au cours d'une présentation sous la forme de rétroprojections informatiques, insistant particulièrement sur les recommandations les moins suivies. Nous allons mettre en corrélation les résultats obtenus avec les résultats des questionnaires afin de mieux cibler les problématiques soulevées.

Nous ouvrirons alors une discussion sur les moyens à mettre en œuvre pour améliorer les prescriptions des AINS chez les personnes âgées de plus de 65 ans.

Nous nous intéressons aussi aux indications retenues pour ouvrir une discussion sur le bénéfice médical rendu en fonction du rapport bénéfice/risque et de la notion de iatrogénie évitable.

Nous voulons aussi sensibiliser les médecins à la prévention de l'automédication non adaptée chez le sujet âgé.

Enfin, nous allons essayer de proposer des feuilles de surveillance et conseils à destination des patients. Cette « feuille » sera présentée au cours d'une réunion après la discussion, et insistera particulièrement sur les éléments clés de surveillance, avec un souci d'être simple et complet.

RESULTATS

1. Etude qualitative

1. 1 Caractéristiques de l'échantillon

Les 6 médecins exerçant dans le service de consultations non programmées ont accepté de participer aux entretiens individuels. Ils exercent tous une activité libérale.

1.1.1. Age des participants

La population étudiée a une moyenne d'âge de 45 ans, avec des extrêmes allant de 32 à 60 ans.

1.1.2. Sexe

Il y a 5 hommes et une femme qui exercent dans cette structure.

1.1.3. Ancienneté d'exercice

- L'ancienneté d'exercice varie entre 4 ans et 35 ans.
- 1 médecin exerce depuis moins de 5 ans.
- 3 médecins exercent depuis plus de plus de 10 ans mais moins de 15 ans.
- 1 médecin exerce depuis plus de 25 ans mais moins de 30 ans.
- 1 médecin exerce depuis plus de 30 ans.

1.1.4. Part de personnes âgées dans la patientèle

Il a été difficile de répondre à cette question pour les participants car ils n'ont pas une patientèle « fixe » mais variable, mais ils considèrent tous qu'environ $\frac{1}{4}$ de leur population a un âge supérieur à 65 ans.

1.1.5. Autre mode d'exercice

Parmi les 6 médecins :

- 2 ont un poste partiel de PH à l'hôpital

Les 4 autres travaillent à plein temps dans cette structure.

1.1.6. Formations complémentaires

- Aucun médecin n'a de formation en gérontologie

- 1 médecin est titulaire du DESC de médecine d'urgence

- 4 médecins ont une capacité en médecine d'urgence

- 2 médecins ont une autre formation complémentaire : traumatologie, ostéopathie.

1.2. Résultats de l'étude qualitative

Thème 1 : évaluation des habitudes de prescription

Les motivations de prescription :

Les médecins déclarent prescrire les AINS pour leur **action antalgique et anti-inflammatoire**. Ils les utilisent surtout pour **des indications traumatologiques** (par exemple : fracture, entorse...) et pour des **douleurs d'ordre chronique** comme dans l'arthrose ou les lombosciatiques. **Les médecins les utilisent pour de nombreuses indications diverses et variées, en premier lieu car ils pensent qu'ils ont une bonne activité antalgique.**

« Surtout pour leur action antalgique ou antiinflammatoire. Je les utilise beaucoup pour les lombalgies, les sciatalgies, ..., en cas d'arthrose, surtout pour le genou. Sinon en traumatologie, par exemple dans les entorses ou fracture, en particulier quand c'est bien gonflé » (médecin 1)

« Je les utilise pour les mêmes raisons quel que soit l'âge, surtout pour douleurs rhumatologiques aiguës ou chroniques et beaucoup en traumatologie... » (Médecin 2)

« *En cas de douleur, en cas de traumatisme. Pareil chez les personnes âgées* »
(Médecin 3)

« *Je les utilise surtout en traumatologie, pour des fractures, des entorses ou tendinites* » (médecin 4)

Quelques médecins précisent qu'ils sont amenés à les prescrire **pour de multiples raisons allant de la colique néphrétique à la crise de migraine.**

« *... aussi pour les coliques néphrétiques et dans certains cas de céphalées type migraine très régulièrement, mais j'étais sur les plus de 65 ans, on voit très rarement des migraines chez eux,..., aussi assez régulièrement pour les douleurs dentaires* »
(médecin 2)

« *Sinon, en cas de colique néphrétique ou migraine. Et aussi en cas de maladie rhumatologique chronique comme la polyarthrite, ..., surtout en cas de « poussée »* »
(médecin 4)

« *Je les utilise pour de nombreuses indications : dans les coliques néphrétiques, les affections rhumatologiques inflammatoires ou mécaniques, en cas de crise de migraine ...* » (médecin 5)

Certains déclarent les utiliser pour **des causes infectieuses ORL** (comme l'angine ou la sinusite).

« *Autrement, parfois pour les mal de gorge et autres causes ORL comme l'otalgie etc* »
(médecin 1)

« *Ça m'arrive d'utiliser du surgam ou de l'ibuprofène pour ces situations, après c'est au cas par cas.* » (Médecin 4)

Mais la plupart préfèrent les éviter pour le risque de complications infectieuses comme celui de cellulite ou d'abcédation.

« Non, jamais pour ces causes. Ça peut aggraver les infections, provoquer des abcès ou des cellulites. Même si on dit qu'il n'y pas de risque particulier pour des infections de cavités drainées comme dans les sinusites, mais ça sert pas à grand-chose » (médecin 3)

« Jamais, j'évite absolument » (médecin 5)

« Personnellement, jamais. Y en a pas mal qui les prescrivent pour des causes infectieuses, quand c'est bien œdématié ou très douloureux, mais j'ai vu quand même pas mal de complications infectieuses, comme des phlegmons ou des cellulites, parfois super graves. C'est quand même bête de finir en réa pour une angine banale » (médecin 6)

Exerçant dans une structure de consultations spontanée, ils sont la plupart du temps amenés à **gérer des situations aiguës ou des situations d'échec thérapeutique** (échec d'un traitement prescrit par le médecin traitant ou aggravation de l'état antérieur).

« D'accord, je comprends mieux la question. Bah écoute, on est amené à voir pas mal de trauma ou de situations aiguës, dans lesquels je trouve qu'ils sont efficaces. Après, on rencontre dans pas mal de cas, des gens qui ont été déjà vu par leur médecin traitant, et chez lesquels il y a pas eu d'amélioration. » (Médecin 1)

« Si tu prescris beaucoup un médicament, c'est que t'as beaucoup de cas dans lesquels le traitement a un intérêt. Quand les gens viennent pour un trauma ou parce qu'ils ont très mal, si je pense qu'un AINS peut être utile je le prescris. » (Médecin 2)

« On les prescrit beaucoup parce qu'on est amenés à le faire à cause du type de patient qu'on voit. Après j'évite de les prescrire pour tout et n'importe quoi mais y a des situations où c'est très utile. Quand le patient a déjà été vu par son médecin traitant, qu'il « douille », tu les prescris plus facilement. » (Médecin 3)

« Pour les causes que j'ai évoquées avant, on en voit beaucoup tous les jours. Comparé à un généraliste qui exerce en cabinet, on est confronté à beaucoup de fractures ou des patients très douloureux ou inquiets. » (Médecin 4)

Seulement 2 médecins déclarent que leur prescription est surtout **motivée par la balance bénéfique/risque du traitement**. Il prescrit les AINS seulement s'il estime que le traitement aura **un vrai service médical rendu**.

« ... Si je juge que le traitement est indiqué, je demande si le patient a déjà utilisé le traitement, s'il a posé des « soucis », s'il s'est révélé efficace » (médecin 4)

« J'utilise seulement les médicaments que je connais bien, avec leurs précautions d'emplois, leurs indications et leurs contre-indications ... Après tout dépend du bénéfice et du risque du médicament, il faut jongler entre les deux et voir ce qui est bénéfique pour le patient » (médecin 5)

Les facteurs limitants de la prescription des AINS :

Fréquence de prescription des AINS : La plupart des médecins déclarent prescrire les AINS **au cas par cas chez les patients âgés** de plus de 65 ans, comparé à la population générale chez laquelle ils déclarent tous prescrire les AINS fréquemment.

« Fréquemment ». Moi : « Et chez les patients de plus de 65 ans ? » « Au cas par cas, parce qu'il faut leurs antécédents, les traitements qu'ils prennent ». (Médecin 2)

« Fréquemment ». Moi : « Et chez les patients de plus de 65 ans ? » « Au cas par cas. » (Médecin 3)

« Je les prescris fréquemment. » Moi : « Et chez les patients de plus de 65 ans ? » « Je les prescris rarement. » (Médecin 5)

« Je dirais fréquemment ». Moi : « Et chez les patients de plus de 65 ans ? » « Au cas par cas. En tout cas, nettement moins que chez les sujets jeunes. » (Médecin 6)

La plupart des médecins mettent en avant **une situation de fragilité** plus importante chez les sujets âgés, qu'ils considèrent plus souvent **poly-pathologiques ou plus souvent poly-médicamentés. Ils déclarent l'importance de prendre en compte les interactions médicamenteuses.**

« Bon après chez les plus de 65 ans, faut voir si y a pas des risques particuliers, les anti-inflammatoires n'ont pas de risques anodins donc je me freine un peu. En plus ils sont pas tout frais, avec souvent de nombreuses pathologies associées, et ils sont bourrés de médicament » (médecin 2)

« Pour les mêmes raisons, mais on doit être plus pointilleux sur les antécédents des patients ou les traitements qu'ils prennent. Y a des risques d'interactions médicamenteuses et en général les effets indésirables sont plus fréquents chez eux. Comme on dit en médecin, la première chose à faire est « de ne pas tuer le patient » (médecin 4)

...Mais en général, à partir de cet âge, ils ont d'autres maladies ou d'autres médicaments, donc faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse » (médecin 5)

Les médecins déclarent qu'ils prennent d'abord en compte **l'indication du traitement, en s'efforçant de respecter l'AMM du médicament et surtout les contre-indications ou en cherchant des signes d'intolérance.**

« Ça dépend de la cause, en fonction de l'AMM du médicament. Et en fonction de la tolérance au médicament. Si je juge que le traitement est indiqué, je demande si le patient a déjà utilisé le traitement, s'il a posé des « soucis », s'il s'est révélé efficace » (médecin 4)

« J'utilise seulement les médicaments que je connais bien, avec leurs précautions d'emplois, leurs indications ou leur AMM, et leurs contre-indications ... à partir de cet âge, ils ont d'autres maladies ou d'autres médicaments, donc faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse » (médecin 5)

Les médicaments (AINS) les plus fréquemment prescrits et les facteurs influençant leur prescription :

Les AINS les plus fréquemment cités sont dans l'ordre le Biprofenid, le Profenid, le Voltarène et plus rarement l'Apranax ou le Surgam.

La plupart déclarent les **prescrire plutôt par habitude de prescription**, car ils **pensent mieux les connaître, et qu'ils ont un meilleur recul sur leur efficacité ou leurs effets indésirables.**

« ... par habitude, donc comment dire, j'ai un meilleur recul. Et ça semble marcher, sans poser de gros soucis » (médecin 1)

« J'utilise souvent biprofenid, voltarene et de temps en temps l'apranax. Après ça dépend, au cas par cas ... Le Celebrex ? Quasiment jamais. Seulement chez les patients chez lesquels ça marche bien... Je dirais par habitude de prescription, et d'après mes connaissances ce sont des AINS à utiliser en 1^{ère} intention. » (médecin2)

« Très souvent, je prescris profenid ou biprofenid, voltarène. Sinon parfois du celebrex ou naproxen. Du Nexen ? Oui, ça arrive. Parce que c'est les médicaments que j'ai l'habitude de prescrire. Pour moi c'est souvent efficace dans les cas où je les utilise » (médecin 3)

« J'utilise souvent profenid ou biprofenid, le diclofenac, et l'ibuprofène. Et plus rarement, le celebrex et le naproxen ... Si je juge que le traitement est indiqué, je demande si le patient a déjà utilisé le traitement, s'il a posé des « soucis », s'il s'est révélé efficace » (médecin 4)

Un médecin évoque une **variabilité interindividuelle d'efficacité des AINS**, élément qui peut influencer ses prescriptions d'AINS.

« Avec les AINS, j'ai appris qu'il y a une variabilité interindividuelle, on peut être amené à utiliser une classe plutôt qu'une autre, surtout si elle s'est déjà révélée efficace. » (Médecin 4)

Un médecin déclare **préférer prescrire l'Apranax chez les sujets âgés.**

« Pour l'apranax, je l'utilise plus chez les sujets âgés parce que j'avais lu un article qui parlait d'une moindre toxicité cardiovasculaire » (médecin 2)

Posologie et durée de prescription

La plupart des médecins déclarent prescrire les AINS à des doses usuelles comme par exemple le Biprofenid 100 mg x2/jour, **sans faire d'adaptation posologique en fonction de l'état du patient, en dehors de la fonction rénale ou hépatique.**

« Honnêtement je les prescris toujours à la même dose, en tout cas chez les adultes » (médecin 1)

« Y a pas d'ajustement à faire, sauf en fonction de la fonction rénale mais bon j'évite les AINS quand ils ont une insuffisance rénale » (médecin 2)

« ... Non, je choisis un AINS que j'estime être indiqué comme le biprofenid 100, 2 fois par jour et je le prescris. Je ne réduis pas la dose pour les AINS. C'est vrai que pour d'autres médicaments on adapte par rapport à la fonction rénale ou hépatique mais pour les AINS soit je les prescris sinon rien » (médecin 3)

« Je dirais que je les utilise à la même posologie, mais tout dépend de la fonction rénale ou hépatique du patient » (médecin 4)

Certains affirment faire une **adaptation posologique** en fonction de l'indication pour laquelle ils la prescrivent. Ces mêmes médecins déclarent faire des ajustements posologique **en fonction du poids**, en **réduisant de moitié la posologie** qu'ils ont l'habitude d'utiliser.

« J'adapte la posologie surtout en fonction du poids. Si la personne âgée est trop maigre, ou a une insuffisance rénale faible, soit je réduis de moitié la dose, par exemple au lieu de profenid 100, je prescris du 50, sinon je réduis le nombre de prise... Si on prend l'exemple du profenid, au lieu de 3 prises, j'en prescris 2 » (médecin 5)

« Chez le sujet âgé, faut souvent réduire de moitié les doses des médicaments. Parce qu'ils perdent pas mal de masse maigre, donc pour le risque d'interaction médicamenteuse et pour réduire le risque iatrogène, je réduis les doses d'AINS. Après c'est au cas par cas, faut voir l'état de nutrition » (médecin 6)

Certains affirment demander **systématiquement le poids de** leur patient, et essayer de peser fréquemment leurs patients si cela est possible. Ils mettent en évidence **une limite liée à l'état général du patient** , comme pour les patients grabataires, pour lesquels ils n'ont pas de moyen d'adapter d'effectuer une pesée.

« Même si on fait pas de suivi, il est important de peser les personnes âgées et les enfants. C'est surtout pour l'adaptation posologique. Le problème ici, c'est qu'il n'y a pas de pèse personne pour les personnes à mobilité réduites. C'est super important surtout pour les patients grabataires envoyés par les maisons de retraite » (médecin 5)

« J'essaie au maximum de peser les patients, surtout âgés. Soit je leur demande leur dernier poids, s'ils ont maigri, soit je les pèse. La limite principale, c'est qu'il n'y a pas forcément de balance adaptée et aussi on est pressés par le temps » (médecin 6)

Tous les médecins déclarent prescrire **des AINS pour des périodes courtes** , inférieures à une dix jours environ, mais certains estiment qu'ils sont dans la nécessité de prescrire pour des périodes plus longues comme dans les maladies rhumatologiques.

« En général, je les prescris de 5 à 10 jours, et très rarement pour des périodes plus longues » (médecin 2)

« Très souvent, je les prescris pour des périodes courtes, maximum 7 jours. Au-delà, il faut réévaluer » (médecin 3)

« La plupart du temps pour des périodes courtes, moins d'une semaine sauf en cas de maladie rhumatologique comme la polyarthrite ou la spondylarthrite, ça peut aller jusqu'à 1 mois puis on réévalue » (médecin 4)

Thème 2 : Evaluation des situations de précaution d'emploi

Connaissance des contre-indications d'emploi chez les sujets âgés.

Les contre-indications d'emploi sont claires pour les AINS. Elles sont présentées dans le Vidal ou la RCP de chaque AINS et clairement précisées dans les recommandations 2013 de l'ANSM.

La connaissance des contre-indications d'emplois est hétérogène sur cette population des médecins étudiés. Tous les médecins évoquent en premier lieu **le risque digestif** avec l'ulcère gastroduodéal ou ses complications (hémorragie digestive ou perforation digestive).

« Je les évite en cas d'ulcère en général, récent ou semi-récent, en cas d'antécédent de saignement ou perforation digestive » (médecin 2)

« Les principales contre-indications sont l'allergie, l'ulcère en cours de traitement. En cas d'antécédent d'hémorragie digestive ou de perforation, mais je sais plus si c'est à partir d'un ou 2 épisodes, mais j'évite dans les deux cas » (médecin 5)

Pour tous les médecins, **l'allergie est à écarter** avant toute prescription d'AINS.

« Aussi en cas d'allergie » (médecin 5)

« Comme pour la plupart des médicaments, en cas d'allergie... » (Médecin 6)

« . C'est contre indiqué en cas d'allergie, d'ulcère digestif, en cas d'hémorragie digestive ou de perforations » (médecin 2)

Pour 2 médecins, l'association à un traitement par **AVK est une contre-indication** à la prescription d'AINS.

« Ulcère,allergie, AVK, et saignement » (médecin 1)

« Ah sinon, dans les contre-indications les AVK, j'avais oublié » (médecin 2)

Pour la plupart il est important de prendre en compte un **antécédent d'insuffisance rénale en particulier modéré ou sévère**, situations dans lesquelles ils ne prescrivent pas d'AINS.

Ils affirment ne pas les prescrire en cas **d'insuffisance rénale aigue**.

« Je pense que c'est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale aigue, et si elle est chronique à partir de modérée » (médecin 2)

« S'il a une insuffisance rénale aigue ou chronique et en cas d'insuffisance hépatique c'est contre-indiqué. Moi, j'évite pour tout patient insuffisant rénal mais je ne sais pas à partir de quel degré de sévérité c'est contre-indiqué » (médecin 3)

« Après y a l'ulcère évolutif, un antécédent de saignement ou de perforation digestive. L'insuffisance rénale aigue, l'insuffisance cardiaque sévère, l'insuffisance hépatique... C'est contre-indiqué si à partir de modérée » (médecin 4)

« C'est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère je crois, mais j'évite dans tous les cas en cas d'insuffisance rénale » (médecin 5)

« Evidemment, il faut pas prescrire un médicament si on ne connaît pas les contre-indications... Comme pour la plupart des médicaments, en cas d'allergie, en cas d'insuffisance rénale ou hépatique Aigue sûr et chronique à partir de modérée » (médecin 6)

Seulement la moitié affirme éviter la prescription d'AINS chez les patients souffrant **d'insuffisance cardiaque** s'ils jugent qu'elle est importante.

« Après y a ... l'insuffisance cardiaque sévère...Comme je disais, ça favorise les poussées d'insuffisance cardiaque » (médecin 4)

« Les principales contre-indications sont..., ah oui, en cas d'insuffisance cardiaque » (médecin 5)

« Je les évite s'il y a une insuffisance rénale ou cardiaque, surtout s'il est à risque de décompensation. Faut voir le degré de sévérité de l'insuffisance cardiaque » (médecin 6)

Enfin, **seuls 3 médecins** connaissent les **contre-indications spécifiques au Celebrex** mais **seulement 1 seul connaît celles en rapport avec le Diclofénac** à savoir l'IDM, l'AVC ischémique et l'AOMI.

« Pour le celebrex, c'est contre-indiqué en cas d'infarctus, d'AVC ischémique et je crois en cas d'AOMI. Ca favoriserait les complications cardiovasculaires. Pour le diclofenac, d'après ce que je sais, c'est pareil que les autres AINS » (médecin 4)

« pour le Celebrex, on pensait qu'il présentait un meilleur profil de tolérance alors qu'en fait on s'est rendu compte qu'il provoquait des évènements cardiovasculaires graves comme des infarctus du myocarde, des AVC ischémiques etc ... J'ai appris il y a quelques mois que le diclofenac aussi était contre-indiqué chez les patients avec des antécédents cardiovasculaires. Depuis j'évite de les prescrire chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire ou chez les personnes âgées » (médecin 5)

Moi : *« Les AINS favorisent-ils la survenue de thromboses artérielles, comme la survenue d'infarctus du myocarde, des AVC ischémiques ... ? » « Je sais que les coxibs ont ce type de risque, mais je crois qu'on ne l'a pas constaté pour les autres AINS » (médecin 6)*

Dans l'ensemble, **le niveau de connaissance sur les contre-indications (CI) est hétérogène hormis** pour l'allergie. Concernant les **contre-indications digestives et rénales**, pour l'ensemble des médecins interrogés évoquent les contre-indications mais ont des **connaissances imparfaites**. Très peu évoquent les contre-indications d'ordre cardiovasculaire avec notamment l'insuffisance cardiaque.

Connaissance des effets indésirables

Le niveau de connaissance sur les effets indésirables est hétérogène dans cette population de médecins et est superposable au niveau de connaissance sur les effets secondaires.

Tous les médecins insistent sur **les effets digestifs** en évoquant surtout les nausées/vomissement, le risque d'ulcère gastroduodéal et ses complications (hémorragie digestive et perforation digestive).

« C'est toxique d'un point de vue digestif, après comme je disais ça pose problème ... Sinon nausées, vomissement, c'est tout » (médecin 1)

« Bah, l'hémorragie digestive, l'ulcère... Oui, ça peut aussi des nausées, une intolérance digestive, des diarrhées, des effets secondaires classiques quoi » (médecin 2)

« Ben, déjà ça a une toxicité digestive. Ça peut donner des nausées, des vomissements, des douleurs abdominales. Faut se méfier des ulcères, et des mélénas » (médecin 4)

« C'est toxique d'un point de vue digestif, avec risque de dyspepsie, ça peut favoriser les ulcères, les saignements et les perforations digestifs » (médecin 5)

La plupart des médecins évoquent **la toxicité rénale** avec le risque d'insuffisance rénale aiguë ou l'aggravation d'une insuffisance rénale chronique.

« C'est toxique pour le rein, donc faut faire attention à la créatinine, aux antécédents du patient et les médicaments qu'il prend... déjà s'il est suivi pour une insuffisance rénale, s'il a déjà eu une insuffisance rénale aiguë. Après faut chercher des maladies qui peuvent avoir des complications rénales comme le diabète ou l'hypertension, c'est pour ça qu'une créatinine antérieure peut être utile. Pour les médicaments, je dirais surtout les diurétiques et les IEC » (médecin 4)

« C'est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère je crois, mais j'évite dans tous les cas en cas d'insuffisance rénale » (médecin 5)

Pour 3 médecins, il est important de prendre en compte les **traitements antihypertenseurs et de contrôler la tension artérielle**, patients pour lesquels ils évitent d'utiliser les AINS si la tension artérielle est trop élevée. Ils parlent d'une **résistance au traitement antihypertenseur**.

« Chez les patients qui sont poly-artériels ou en cas d'insuffisance cardiaque, je leur donne pas d'anti-inflammatoire. Et ça peut faire monter la tension... Je crois qu'il y a une résistance au traitement antihypertenseur, après je ne sais pas avec quelles classes en particulier » (médecin 2)

« Pour les risques cardiovasculaires, ça peut faire monter la tension artérielle, donc favoriser les poussées hypertensives. Chez les patients qui ont une tension élevée c'est mieux de les éviter » (médecin 4)

« Comme on a vu, ça peut avoir une toxicité cardiovasculaire, d'après ce que je sais, ça peut diminuer l'effet des médicaments antihypertenseurs » (médecin 5)

Pour 2 médecins, il existe un risque de décompensation cardiaque avec une insuffisance cardiaque congestive.

« Comme je disais, ça favorise les poussées d'insuffisance cardiaque » (médecin 4)

« Sinon chez les patients avec une insuffisance cardiaque, ça peut être le facteur déclenchant de poussée d'insuffisance cardiaque, avec une prise de poids, des œdèmes ou une dyspnée » (médecin 5)

Pour 1 médecin, le risque de poussée d'insuffisance cardiaque ne serait pas lié à l'AINS lui-même mais plutôt à une inefficacité du traitement antihypertenseur induite par l'AINS.

« Non, d'après mes connaissances, ça dépend plutôt des médicaments antihypertenseurs que le patient utilise, par exemple avec les IEC, les AINS bloquent l'effet antihypertenseur et ça peut donner des poussées hypertensives qui donnent des OAP » (médecin 6)

Seuls 2 médecins parlent de **risque d'évènement cardiovasculaires athéromateux** mais en précisant qu'ils surviendraient pour des **durées de prescription longues** et surtout chez des **sujets à risque**.

« Comme on a vu, ça peut avoir une toxicité cardiovasculaire, mais plutôt en cas d'usage prolongé, ou chez des patients avec un risque cardiovasculaire, donc faut prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaires » (médecin 5)

Moi : *« Les AINS favorisent-ils la survenue de thromboses artérielles, comme la survenue d'infarctus du myocarde, des AVC ischémiques ... ? » « Je sais que les coxibs ont ce type de risque, mais je crois qu'on ne l'a pas constaté pour les autres AINS » (médecin 6)*

La plupart des médecins déclare qu'il est important de prendre en compte l'état cutané, car les AINS peuvent engendrer des **manifestations allergiques ou immuno-allergiques**.

« Et puis, les réactions allergiques » (médecin 3)

« Ah oui, les réactions allergiques comme l'urticaire ou l'œdème de Quincke » (médecin 4)

« Comme tout médicament, y a un risque d'allergie donc de réaction cutanée. Pour l'aspirine, y a le syndrome de Felix Widal, c'est une sorte d'hypersensibilité, je me souviens plus de la triade diagnostique mais en tout cas c'est une contre-indication » (médecin 5)

Certains évoquent **l'apparition ou l'aggravation d'une manifestation infectieuse** et déclarent être vigilant sur celle-ci avant toute prescription d'AINS.

« ... Ça peut aggraver les infections, provoquer des abcès ou des cellulites, ou masquer des états infectieux. Même si on dit qu'il n'y pas de risque particulier pour des infections de cavités drainées comme dans les sinusites, mais ça sert pas à grand-chose » (médecin 3)

« Avant de prescrire un AINS, je cherche toujours un état infectieux, parce que y a certains cas qui m'ont marqué. Je ne sais pas si ça provoque directement des infections mais j'ai déjà vu des infections de peau sévère, au bord du choc septique après un traitement par AINS » (médecin 6)

Dans l'ensemble, **le niveau de connaissances sur les effets indésirables des AINS est hétérogène en dehors du risque digestif** qui est souvent cité spontanément et en premier lieu. Même si ils semblent connaître les effets indésirables principaux, leurs connaissances ne sont pas très précises et **surtout leurs déclarations n'étaient pas spontanées pour la plupart, on a eu besoin de les relancer.**

Gestion de la prévention des effets indésirables

Tous les médecins déclarent prescrire en complément **un protecteur gastrique pour prévenir le risque digestif des AINS et informer leur patients sur les manifestations du risque digestif** comme les douleurs abdominales, les nausées/vomissements...

« Je donne des informations de surveillance, de pas hésiter à consulter s'il y a des douleurs abdominales, des saignements ou des nausées, vomissements. Sinon, j'utilise toujours un protecteur pour l'estomac » (médecin 1)

« Bah déjà pour le risque digestif, je prescris systématiquement un protecteur gastrique... Et j'informe toujours sur les risques potentiels du médicament, comme en cas de douleur abdominale ou saignement par exemple » (médecin 2)

« Tout d'abord, je cherche s'il y a des antécédents d'intolérance ou d'effets indésirables ... Sinon je donne des conseils de surveillance pour prévenir dans quels cas il faut arrêter le traitement. S'il y a un risque d'ulcère je prescris un IPP en plus, mais toujours chez les plus de 65 ans, ça fait partie des indications » (médecin 4)

Modalités de prescription des IPP

Concernant **les indications d'une co-prescription d'un IPP**, seuls 2 médecins semblent les **connaître et déclarent les respecter**. Les autres déclarent prescrire

systematiquement un IPP lors de la prescription d'un AINS, quel que soit l'âge du patient ou la durée de la prescription.

« Très souvent. Je les prescris s'il y a un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive et toujours chez les plus de 65 ans » (médecin 4)

« J'en prescris toujours chez les plus de 65 ans. Mais d'après mes connaissances, ça a des indications précises, comme chez le plus de 65 ans, ou en cas d'antécédent d'ulcère ou hémorragie digestive » (médecin 5)

Les autres déclarent prescrire systématiquement un IPP lors de la prescription d'un AINS, quel que soit l'âge du patient ou la durée de la prescription.

« Toutes mes prescriptions d'AINS sont accompagnées d'un protecteur gastrique, surtout si le patient me rapporte de la dyspepsie ou d'autres symptômes similaires comme le reflux » (médecin3)

« J'en prescris systématiquement quel que soit l'âge ou les antécédents du patient. D'après ce que je sais, même en cas de perception courte le risque digestif est plus faible mais pas il n'y a pas de risque zéro » (médecin 2)

Seuls 2 médecins recommandent à leurs patients de **bien s'hydrater** sans préciser la quantité d'apport hydrique.

« Sinon je conseille de bien s'hydrater pour diminuer le risque d'insuffisance rénale » (médecin 2)

« Je conseille au patient de bien s'hydrater, de respecter la prescription, et je prescris un IPP » (médecin 6)

La plupart des médecins déclare prescrire **une créatinémie de contrôle** à distance du traitement, en général à la fin du traitement, **mais seulement chez les patients qu'ils jugent à risque d'insuffisance rénale.**

« Sinon ça comporte un ionogramme sanguin et une créatinémie... Ben tous ceux qui ont un risque d'insuffisance rénale » (médecin 4)

« ... chez les patients qui ont un risque d'insuffisance rénale, comme les hypertendus, les diabétiques, en fonction des traitements qu'ils prennent, surtout si je n'ai pas une créatinémie récente » (médecin 5)

« Comme je disais, je le prescris rarement. Si le patient a un risque d'insuffisance rénal élevé oui... Je prescris une créatinine » (médecin 6)

Deux médecins déclarent que **c'est inutile** quand les **prescriptions d'AINS sont courtes**, ce qui serait habituellement leur cas.

« En pratique, je prescris jamais de biologie à distance... Ça sert pas à grand-chose, surtout que je prescris jamais d'ains pour longtemps » (médecin 1)

« Franchement, je ne prescris jamais de biologie de contrôle. D'abord j'évite de prescrire un AINS chez les personnes qui ont une insuffisance rénale connue. Et ça servirait à quoi de prescrire une bio quand tu prescris un anti-inflammatoire pour moins d'une semaine ? » (Médecin 2)

2 médecins déclarent **informer les patients sur le risque de décompensation cardiaque**, tout en rassurant les patients. Ils disent leur conseiller d'arrêter le traitement en cas d'œdème des membres inférieurs ou cas de dyspnée.

« Je donne de mesures de surveillance selon les antécédents du patient et du risque potentiel... en cas de gêne respiratoire ou d'œdème des membres inférieurs » (médecin 4)

« Les mesures de surveillance sont plutôt d'ordre clinique. J'informe sur les effets indésirables et les motifs pour lesquels il ne faut hésiter à consulter rapidement..., en cas de dyspnée ou prise de poids et aussi les œdèmes des membres inférieurs » (médecin 5)

Les actions de prévention des effets indésirables sont étroitement corrélées au niveau de connaissance sur les effets indésirables, ce qui explique le **niveau hétérogène** obtenu pour cet élément.

Connaissance sur les associations médicamenteuses à risque

Pour tous les médecins en dehors des AVK, nous n'avons **pas obtenus de réponse spontanée**, raison pour laquelle on a décidé de diriger tous les médecins au cours de l'entretien en demandant **si l'association avec les médicaments cités dans le questionnaire étaient contre-indiqués ou à associer avec précaution**.

3 médecins pensent que l'association entre les AINS et les AVK est contre-indiquée alors que les 3 autres précisent qu'il faut les associer avec précaution en prescrivant un contrôle d'INR rapproché, sans être précis sur la fréquence de réalisation de l'INR. Ils évoquent tous **une majoration du risque de saignement** secondaire soit à un **surdosage en AVK** ou une **augmentation de l'INR**.

« Jamais les associer avec les AVK, c'est limite contre-indiqué... Parce que ça déséquilibre l'INR, ça peut faire saigner ou rendre le traitement anticoagulant inefficace... Ça m'arrive de prescrire un INR chez ceux qui prennent un AVK, mais ça reste exceptionnel » (médecin 1)

« Je ne les prescris jamais avec les AVK, car c'est contre-indiqué... Ca favorise un surdosage en AVK et majore le risque de saignement, déjà que c'est toxique pour les voies digestives, mieux vaut les éviter » (médecin 2)

« Mieux vaut éviter de les associer avec les AVK. Ça favorise les saignements » (médecin 3)

« J'évite quand c'est possible. Ca augmente la concentration plasmatique de l'AVK, donc ça favorise le surdosage et par conséquent le risque d'hémorragies. Si je prescris un AINS dans ce cas, je fais un contrôle régulier de l'INR » (médecin 4)

Pour les anti-agrégants plaquettaires, tous sont d'avis qu'il faut les associer avec précaution, car il existe une majoration de la toxicité digestive.

« ça favorise le saignement...Digestif, comme dans les ulcères » (médecin 1)

« Ça dépend, mais mieux vaut éviter de les associer. Pour le risque d'ulcère et de saignement » (médecin 3)

« C'est au cas par cas. Mieux vaut éviter. Ca favorise la toxicité digestive, les ulcères, les saignements, les perforations » (médecin 4)

Pour les IRS, seuls 2 médecins considèrent qu'il faut **les associer avec précaution aux AINS**, ils affirment que cette association peut favoriser la survenue de **risque hémorragique**. Pour **les autres, il n'existe pas de risque particulier**.

« Personnellement j'évite. Parce que les antidépresseurs ont une toxicité digestive et favorise les saignements. Je ne sais pas si les AINS ont une interaction directe mais ça majore ce risque » (médecin 4)

« Il faut éviter de les associer avec les IRS. A cause du risque de saignement digestif ou d'ulcère » (médecin 5)

« Non, pas de précautions particulières avec les IRS » (médecin 1)

« Oui, je les associe. Je n'ai jamais été confronté à un problème. Vu que tu me pose la question, il doit y avoir un risque mais je ne le connais pas » (médecin 2)

Pour les AINS, 3 médecins affirment **associer un traitement par voie locale** type Voltarène emulgel en cas de causes traumatologique, surtout si **l'œdème est important**. Les autres affirment qu'il faut absolument éviter cette association et qu'elle n'apporte **pas** de réel **bénéfice** mais favorise la **survenue d'effets indésirables** liés aux AINS.

« Ça m'arrive d'associer 2 AINS surtout avec les AINS en pommade ou gel, quand y a beaucoup d'œdème » (médecin 1)

« Ça ne sert à rien d'associer deux AINS, à part augmenter la toxicité... Rarement, mais ça peut arriver surtout si je trouve un œdème important, d'ajouter un AINS par voie locale » (médecin 2)

« Faut jamais les associer. Ça ne sert à rien, à part majorer le risque d'effets indésirables. Y en a qui prescrivent souvent un autre AINS local comme le voltarene en gél, mais c'est pas bon » (médecin 4)

« Il faut éviter absolument, ça favorise les effets indésirables, et je crois que ça n'a aucun bénéfice » (médecin 5)

Pour les corticoïdes, tous les médecins affirment **qu'il mieux vaut éviter de les associer**. Tous les autres affirment que **ça favorise la survenue d'ulcères et de ses complications**.

« Jamais. Ça sert à rien de les associer et ça potentialise la toxicité digestive » (médecin 2)

« Faut jamais les associer. Les corticoïdes remplissent déjà le rôle anti-inflammatoire. Euh, oui. Ca favorise l'ulcère et ses complications » (Médecin 3)

1 médecin affirme que cela **peut engendrer un diabète ou une insuffisance rénale**.

« ... ça peut donner de l'insuffisance rénale, ou donner, commencer ça s'appelle : un diabète. » (Médecin 1)

Pour les IEC/ARAI et les diurétiques, tous sont d'avis qu'il faut les **associer avec précaution** du fait de la survenue d'insuffisance rénale. Seuls 3 médecins affirment que cette association peut engendrer une **résistance au traitement antihypertenseur, avec un risque d'hyperkaliémie**.

« Ça peut donner de l'insuffisance rénal » (médecin 1)

« En général, on évite... Ca favorise l'insuffisance rénale, parfois donner des hyperkaliémies, et ça peut diminuer l'effet antihypertenseur des médicaments » (médecin 2)

« J'essaie d'éviter de les associer mais c'est pas évident. Beaucoup de patients âgées sont sous traitements antihypertenseurs, avec fréquemment des associations de diurétique/IEC ou diurétiques/ARAI. C'est au cas par cas. Ça peut engendrer d'abord

une résistance au traitement pour la tension et surtout favoriser l'insuffisance rénale ou des hyperkaliémies » (médecin 5)

Thème 3 : Evaluation des mesures de surveillance

Modalités de surveillance

Tous les médecins affirment **communiquer les mesures de surveillance systématiquement de manière orale** sans **jamais** communiquer de **mesures de surveillance écrites**. Ils affirment tous **se baser sur des éléments cliniques de surveillance**, en prenant en compte les effets indésirables des AINS.

Les informations liées à la surveillance du traitement **sont variables** d'un praticien à un autre et fortement corrélées **au niveau de connaissances des effets indésirables**.

« Oui, toujours. Je donne de mesures de surveillance selon les antécédents du patient et du risque potentiel. J'informe toujours qu'il faut consulter en cas de douleur abdominale ... d'œdème des membres inférieurs » (médecin 4)

« Toujours, c'est important, surtout chez les personnes âgées. Les mesures de surveillance sont plutôt d'ordre clinique. J'informe sur les effets indésirables et les motifs pour lesquels il ne faut hésiter à consulter rapidement... Je donne des explications orales, au patient ... » (médecin 5)

Association de l'entourage à la surveillance

Tous les médecins déclarent associer l'entourage à la surveillance dans la mesure du possible. Il faut que le patient soit accompagné et en mesure de comprendre les éléments de surveillance.

Certains médecins précisent **des difficultés rencontrées telles que la barrière de la langue, des troubles des fonctions supérieures ou des troubles du langage**.

Certains précisent que la communication d'informations à l'entourage est faite seulement **avec l'accord du patient, en respectant le secret médical.**

« Mais fréquemment, si le patient est accompagné, on leur communique aussi les informations, bien sûr en respectant le choix du patient et le secret médical. On rencontre assez fréquemment des patients qui ne parlent pas la langue ou qui ont une démence, donc c'est pas évident et l'entourage peut être utile » (médecin 1)

« Je donne des explications orales. Jamais d'information écrite pour les AINS. On a tendance à associer les accompagnants à la prise en charge, parce que quand le patient est soumis à un flot d'informations, il ressort et oublie beaucoup de choses. Mieux vaut se concentrer sur l'essentiel » (médecin 2)

« Je donne des explications orales, au patient. J'associe les accompagnants, quand ils sont là, à la prise en charge si le patient peut avoir des difficultés de compréhension » (médecin 5)

Prescription d'une surveillance biologique

La moitié des médecins interrogés déclare **ne jamais prescrire de surveillance biologique.**

« Non, rien d'autre » (médecin 1)

« Vu que j'en prescris pas, je peux pas répondre » (médecin 2)

« En cas de risque d'insuffisance rénale si le traitement est long, plus de deux semaines mais je prescris quasiment jamais de surveillance biologique » (médecin 6)

Les 3 autres affirment **prescrire une créatinémie et un ionogramme sanguin** chez les patients qu'ils considèrent à risque rénal.

« Ben, ionogramme et créatinine... Chez les patients qui ont un risque rénal, en cas d'insuffisance rénale ou s'il prend beaucoup de médicaments. Et chez les patients hospitalisés » (médecin 3)

« Je prescris une biologie en fonction de l'indication pour laquelle je l'ai prescrit, selon la durée du traitement, surtout si ça dépasse 14 jours, même si c'est très rare. Sinon, chez

les patients qui ont un risque d'insuffisance rénale, comme les hypertendus, les diabétiques, en fonction des traitements qu'ils prennent, surtout si je n'ai pas une créatinémie récente » (médecin 5)

Concernant **la prescription d'une surveillance biologique, les pratiques sont hétérogènes** d'après les déclarations.

Objectifs des mesures de surveillance

Tous les médecins affirment que **les mesures de surveillance sont importantes** qu'elles soient en rapport avec la pathologie prise en charge ou le traitement prescrit.

Ils affirment tous que cela peut **conduire à un arrêt du traitement et inciter à consulter rapidement**, en particulier avec les AINS qui peuvent avoir des effets indésirables importants en particulier chez le sujet âgé.

« Oui, arrêter le traitement et de reconsulter. Soit venir nous revoir ou consulter chez son médecin traitant. Oui, aussi pour informer le patient car les anti-inflammatoires peuvent être toxiques » (médecin 3)

« Toujours, c'est important, surtout chez les personnes âgées. » Moi : « Imposer un arrêt du médicament et consulter rapidement ? » « Oui, en effet. C'est important, parce que si le patient a un effet indésirable lié au médicament, il risque de l'aggraver en le poursuivant. Il faut qu'il vienne soit nous consulter ou aille chez son médecin habituel. ».
Moi : « Informer le patient sur la survenue d'effets indésirables ? » « Oui » (médecin 4)

Thème 4 : évaluation de la gestion de l'automédication

Recherche d'automédication antérieure à la prescription

Tous les médecins affirment **rechercher une automédication antérieure**, qui peut **modifier le choix de leur prescription à la fin de la consultation**. Ils affirment obtenir cette information au cours de l'interrogatoire du patient et/ou de l'entourage.

Certains soulignent que dans certains cas il est difficile de réaliser un interrogatoire de qualité à cause de différentes barrières telles que **la barrière linguistique ou des troubles de compréhension ou du langage.**

« Euh, oui systématiquement. Après ça dépend de la qualité de l'interrogatoire. Y a des personnes qui comprennent pas trop ou qui ne savent plus quel médicament ils ont pris, donc c'est pas forcément simple mais c'est important à chercher... Je sollicite parfois l'entourage soit pour traduire ou me montrer une ordonnance en cours » (médecin 1)

« Oui, toujours. En fonction de ce qu'il a déjà utilisé, on peut réfléchir, évaluer l'efficacité ou la tolérance au médicament déjà pris. Et surtout, je m'adapte pour savoir si je prescris tel ou tel traitement en complément. Par exemple dans l'arthrose, il est recommandé de prendre du paracétamol seul, si le patient est déjà sous paracétamol et que ça n'arrange pas les choses, on prescrit plus facilement un AINS » (médecin 6)

Causes incitant à prévenir l'automédication avec les AINS

Tous les médecins jugent que **la prévention de l'automédication avec des AINS est indispensable en particulier chez le sujet âgé.**

Certains précisent que les sujets âgés devraient toujours demander un avis médical avant toute consommation médicamenteuse ou pour tout motif médical.

« Oui, chez tous mes patients, mais surtout chez les plus de 65 ans. Je leur déconseille la prise sans avis médical d'anti-inflammatoires, y compris tout ce qui est ibuprofène ... qui sont en vente libre. Je leur explique qu'ils sont indiqués dans certaines situations et que parfois ils peuvent l'aggraver » (médecin 2)

« Oui, c'est très important de faire de la prévention. Je suis en général contre l'automédication, parce que ça nous arrive souvent de voir des effets indésirables ou des cas aggravés par la prise de médicaments sans avis médical. Les gens ont souvent une pharmacie bien remplie. Je pense qu'on devrait faire comme en Angleterre et délivrer le nombre de comprimés prescrits et pas des boîtes entières » (médecin 3)

Prévention faite seulement avec une information orale :

Tous les médecins déclarent se limiter à **une information orale** avec laquelle ils déconseillent l'automédication.

« Oui, comme je disais avec les personnes âgées ou qui ont beaucoup de maladies chroniques, je leur déconseille, je les encourage à consulter un médecin avant toute prescription médicamenteuse. Je donne une information orale seulement » (médecin 1)

« Oui, je déconseille aux patients de les prendre en automédication. Je les informe qu'il est plus raisonnable de demander un avis médical ou de prendre du paracétamol en cas de douleur... Par une information orale simple, en essayant d'associer les accompagnants chez les personnes âgées » (médecin 4)

Qualité de la rédaction du dossier médical

La plupart des médecins affirment qu'ils ne reportent pas dans le dossier médical tous les éléments issus de la consultation. Ils auraient tendance à écrire des informations succinctes ou qu'ils jugeraient indispensables.

La principale limite mise en évidence chez les médecins est surtout la notion de temps de rédaction.

« Rarement. Seulement si je juge qu'il y a un risque lié à l'automédication. Mais avec les personnes âgées, s'ils prennent plusieurs médicaments, j'essaie de préciser cette information. Le problème avec le dossier, c'est que si on reporte tout ce qui a été dit ou fait, ça prend un temps fou » (médecin 2)

« Je crois que non ou très rarement. J'écris systématiquement s'il y a une notion d'automédication antérieure mais pour la prévention je crois pas » (médecin 4)

Thème 5 : évaluation des sources de connaissances sur les AINS

Origine des sources de connaissances

La plupart des médecins affirment que la plupart de leurs connaissances proviennent de leur **expérience professionnelle** ou **d'échanges avec d'autres confrères** ou en lisant **des revues médicales comme Prescrire**.

« La plupart de mes connaissances proviennent de mon cursus ou d'échanges avec des confrères » (médecin 2)

« Mes sources de documentation reposent sur mon expérience personnelle et de temps en temps je lis des revues médicales comme « Prescrire ». » (Médecin 3)

« Pour la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé, je n'ai pas de vraie source de données, à part ce que j'ai pu apprendre au cours de mon internat ou en discutant avec des confrères en partageant nos expériences personnelles. Je n'ai pas fait de formation médicale continue à ce sujet » (médecin 4)

« Je n'ai pas de source de documentation à proprement parler. Je me base plutôt sur mon expérience personnelle et sur les échanges avec mes confrères » (médecin 6)

Connaissance des recommandations

Seulement, la moitié affirme **connaître des recommandations liées à l'usage des AINS** mais 1 des médecins est dans **l'incapacité de préciser l'origine de cette recommandation**.

« Mes sources de documentation sont les recommandations sur les AINS, je sais plus si c'est de la HAS ou de l'ANSM, je les avais lu y a plus d'un an... Comme je disais, pour les AINS oui. Pour la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé, il doit y en avoir, mais je ne les connais pas » (médecin 4)

« J'ai lu des recommandations sur les AINS de l'ANSM et pour la prévention chez le sujet âgé, les recommandations de la HAS » (médecin 5)

« Oui, je connais les recommandations... Euh, je sais plus » (médecin 1)

Ressenti vis-à-vis des recommandations

Tous les médecins déclarent que **les recommandations sont importantes** en médecine et qu'il faut **essayer de les appliquer au maximum** quand elles existent.

« C'est tout à fait normal. S'il y a des protocoles validés ou des recommandations faut les respecter. Toute prescription en dehors des recommandations suscite des interrogations. En général, quand je les connais, j'essaie de les appliquer au

maximum... Mais quand une donnée est prouvée, il faut agir en conséquence »
(médecin 3)

1 médecin par contre précise qu'il faut vérifier l'origine de la recommandation.

« J'essaie de les appliquer, après tout dépend du grade de validation de la recommandation. Faut voir de quel organisme elle est issue, voire de qui était constitué le groupe de travail » (médecin 6)

Certains déclarent que la médecine n'est pas une science exacte et qu'il **est important de prendre en compte les données individuelles de chaque patient.**

« Mais tout dépend, c'est au cas par cas. Il n'y a pas de règle. Il faut respecter les spécificités de chaque patient, prendre en compte différents éléments » (médecin 3)

Problèmes de diffusion des recommandations

Parmi ceux qui ne connaissent pas les recommandations, déclarent **qu'ils ne sont pas suffisamment informés de la parution de recommandations** issues des principales institutions comme l'HAS ou l'ANSM.

« Non, en tout cas, je crois pas avoir reçu une information de la part de l'HAS ou l'ANSM . Peut-être que j'ai reçu un mail mais je les connais pas » (médecin 2)

Limites de l'application des recommandations

Certains médecins évoquent des **difficultés à la mise en pratique des applications** en évoquant **le temps consacré à la consultation, le degré de faisabilité en médecine ambulatoire.**

« Et dans la vie de tous les jours, c'est difficile de tout respecter. Mais j'essaie de faire au mieux » (médecin 1)

« C'est surtout un problème de temps. Je ne sais pas si il faut TOUT noter dans un dossier par exemple mais techniquement c'est impossible, ça allongerait trop la durée de la consultation, mais les éléments importants faut les mettre » (médecin 2)

D'autres évoquent la **complexité des recommandations**, qui peuvent être **longues et peu claires**.

« La principale difficulté c'est que je trouve qu'elles ne sont pas forcément très claires, laissant pas de zones d'ombres. Elles peuvent être très longues, donc faut relire et relire pour en tirer quelque chose » (médecin 5)

« Je trouve qu'elles sont souvent longues et ne développent pas assez les points essentiels » (médecin 6)

Motivation pour la réalisation d'une étude sur leurs pratiques

Tous les médecins émettent leur accord pour la réalisation d'une étude sur leurs pratiques concernant la prescription d'AINS.

Certains apportent des précisions sur leurs attentes.

« Ça serait très intéressant, mais faut une bonne étude pour cibler nos points faibles » (médecin 4)

« Ça peut être intéressant pour voir. Mais tout dépend sur quels critères l'étude sera basée, si c'est pour évaluer sur des critères sans impact réel, ce n'est pas très utile » (médecin 6)

1.3 Résumé des principaux résultats de l'étude qualitative :

1.3.1 Etat des lieux sur les habitudes de prescription des AINS

- Les médecins déclarent prescrire **fréquemment** des AINS dans la population générale mais plutôt « **au cas par cas** » chez les sujets âgés de plus de 65 ans.

- Les raisons de cette approche « au cas par cas » sont variables d'un médecin à un autre mais on retrouve souvent la **notion de « fragilité », de poly-pathologie et de poly-médication**. Certains insistent sur le risque **d'interaction médicamenteuse** chez le sujet âgé.
- Pour expliquer une fréquence de prescription d'AINS plus élevée, les médecins déclarent souvent être confrontés à la **notion d'échec thérapeutique ou la nécessité de gérer des situations aiguës**.
- Les principaux AINS prescrits sont le Kétoprofène et le Diclofénac suivi du naproxène sodique et du celebrex. Ils sont plus fréquemment prescrits **par habitude de prescription**, les médecins pensent avoir un meilleur recul sur leur tolérance et leur efficacité.
- Les **indications citées sont variables** d'un praticien à un autre mais on retrouve toujours les **causes traumatologiques** (quel que soit le degré de gravité des lésions) et dans **les causes rhumatologiques d'ordre chronique**, souvent mécaniques telles que l'arthrose ou la lombalgie chronique. Rarement on retrouve la notion de « poussée aiguë » dans le cadre de ces pathologies cités.
- Avant la prescription d'un AINS, ils déclarent surtout **respecter l'AMM** du médicament ainsi que les **contre-indications et les effets indésirables** des AINS.
- Ils déclarent pour la plupart prescrire habituellement des AINS pour des **périodes courtes** et exceptionnellement pour des durées prolongées.
- Peu d'entre eux s'intéressent **au poids des patients** de manière systématique, pour la plupart ils prescrivent les AINS aux posologies qu'ils ont l'habitude d'utiliser sans faire de modification posologique en fonction du poids.

1.3.2. Etat des lieux sur les connaissances concernant les AINS et la prescription médicamenteuse chez le sujet âgé

- **Les connaissances sont hétérogènes** au sein de cette population de médecins interrogés, que cela concerne les contre-indications, les effets secondaires ou les indications d'une co-prescription d'un IPP.
- Le **risque digestif** en particulier d'ulcère ou de ses complications (hémorragie digestive ou perforations) est toujours pris en compte que ce soit dans le cadre de la recherche de contre-indications ou la prise en compte d'effets indésirables.
- Ils prescrivent pour la plupart **systématiquement un IPP** en cas d'association à un AINS, que ce soit chez le sujet âgé ou la population générale. Rare sont ceux qui connaissent les indications d'une prescription d'un IPP dans la prévention de complications digestives liées aux AINS.
- La notion de risque rénal apparaît clairement mais rares sont ceux qui cherchent les maladies à risque rénal du patient, s'intéressent vraiment à la créatinémie du patient ou aux médicaments à risque rénal, on peut donc s'interroger sur **la qualité de l'évaluation du risque rénal**.
- **Le plus gros point faible** concerne surtout le risque cardiovasculaire en particulier l'approche par rapport à l'insuffisance cardiaque, l'HTA ou les complications cardiovasculaires des patients. On retrouve parfois l'importance de la gestion de l'hypertension artérielle et la nécessité d'éviter de prescrire des AINS en cas d'insuffisance cardiaque.
- Malgré une fréquence de prescription élevée, seul un médecin connaît clairement les **contre-indications du Diclofénac**.
- Concernant les **associations médicamenteuses à risque**, tous sont d'accord pour préciser que l'association à un **AVK** est potentiellement très dangereuse, certains la considérant même comme une contre-indication absolue. Ils sont d'avis qu'il faut les associer avec précaution avec les **IEC/ARAI et diurétiques** mais sans préciser clairement les raisons et les raisons de ces précautions.

- Rare sont ceux qui connaissent le risque d'association aux **IRS**.
- Paradoxalement, on retrouve chez la moitié des praticiens, **une association à des AINS par voie locale**, alors que cela n'entraîne pas un bénéfice clair mais risque de majorer les effets secondaires.

1.3.3. Etat des lieux sur la prévention des effets indésirables

- Dans le cadre de cette prévention, ils jugent utile d'évaluer le risque potentiel d'un AINS en fonction du patient concerné, en insistant particulièrement sur le risque digestif. Rares sont ceux qui prennent en compte **le risque rénal et cardiovasculaire**.
- Les praticiens déclarent tous donner des **consignes de surveillance au patient** et éventuellement à **leur entourage** mais toujours **par voie orale**.
- Les consignes de surveillance données sont étroitement corrélées aux connaissances des effets indésirables, ce qui explique **l'hétérogénéité des réponses** obtenues. Elles concernent surtout **le risque cutané (allergie surtout) et digestif**, rare sont ceux qui informent des conséquences cardiovasculaires ou rénales.
- Selon eux, l'intérêt de ces informations consiste à imposer un arrêt du traitement et à conduire à une nouvelle consultation médicale pour réévaluation.
- Parmi les mesures associées, certains conseillent une **bonne hydratation** au cours de la prise d'AINS, sans préciser la quantité d'apport hydrique.
- Rare sont ceux qui prescrivent **une surveillance biologique**, quel que soit le terrain du patient ou ses prises médicamenteuses. Ceux qui prescrivent une biologie insistent sur la notion de risque d'insuffisance rénale ou sur les médicaments pris par le patient.
- Concernant la **qualité du dossier médical**, ils ont d'avis que leur remplissage n'est pas optimal se concentrant surtout des informations jugées comme essentielles. Leur principale limite est le manque de temps.

1.3.4. Etat des lieux sur la prévention de l'automédication chez le sujet âgé.

- Une recherche **d'automédication antérieure** à la consultation serait faite systématiquement.
- Ils sont d'avis qu'il est important de faire **une prévention de l'automédication** chez les patients en particulier les sujets âgés et essaient de le faire systématiquement.
- Cette prévention d'automédication n'apparaîtrait pas systématiquement dans le dossier médical, mettant en avant un temps plus long de rédaction.
- La modalité de prévention consiste en **une information exclusivement orale** des patients sur les risques potentiels des AINS et leur dangerosité éventuelle. Ils citent la nécessité d'un avis médical avant toute prescription d'AINS.

1.3.5. Evaluation des sources de connaissances et rapport aux recommandations.

- Les sources de connaissances sur les AINS et la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé sont **hétérogènes**. Ils citent pour la plupart **leur expérience personnelle**, les échanges avec d'autres confrères.
- Rares sont ceux qui connaissent les **recommandations** sur la prescription d'AINS, par contre aucun ne connaît de recommandations sur la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé, alors **qu'environ 1/4 des patients vus seraient âgés de plus de 65 ans**.
- Ils estiment que les **recommandations sont importantes** dans la pratique courante et qu'il est important de les respecter au maximum, car elles seraient souvent issues d'études avec un grand niveau de preuve.
- Certains se plaignent de la **mauvaise qualité de diffusion** des recommandations, raison principale pour laquelle ils ne les connaissent pas.

- On souligne tout de même l'importance de **l'origine de la recommandation, de son degré de validité.**

- Certains estiment qu'en pratique il est difficile de mettre tout en pratique surtout par **manque de temps** mais qu'il est important de prendre en compte chaque patients avec ses particularités.

- **Tous les médecins émettent leur accord pour participer à notre étude**, espérant cibler « leurs points faibles » et ainsi améliorer leur prescription d'AINS chez le sujet de plus de 65 ans.

2. Etude quantitative avec analyse descriptive rétrospective

2.1. Caractéristiques de la population

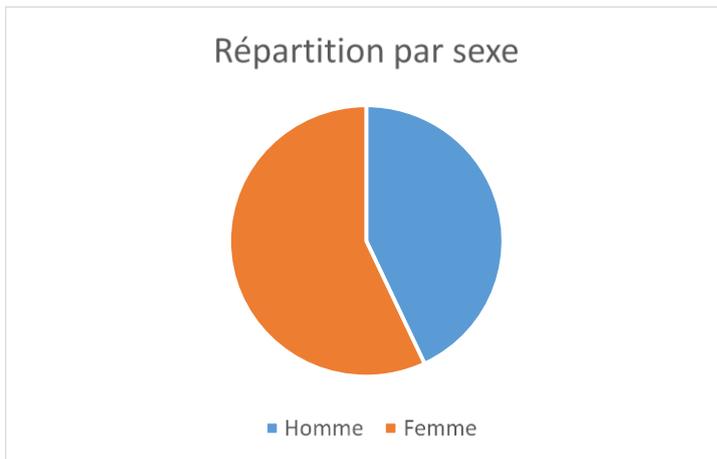
Sur la période du 1^{er} octobre au 31 décembre 2014, nous avons répertorié **au total 7648 consultations, tout âge confondu**. Parmi ces 7648 consultations, on dénombre **1443 consultations** concernant les sujets **de plus de 65 ans**, soit une proportion **d'environ 19%**.

Parmi ces 1443 consultations, **nous avons inclus au total 154 dossiers dans notre étude quantitative soit environ 10,5%**.

2. 1. 1. Répartition de la population par sexe et par âge.

La population étudiée est composée de 154 patients avec une prédominance féminine : on dénombre **88 femmes (soit 57%)** et **66 hommes (soit 43%)**.

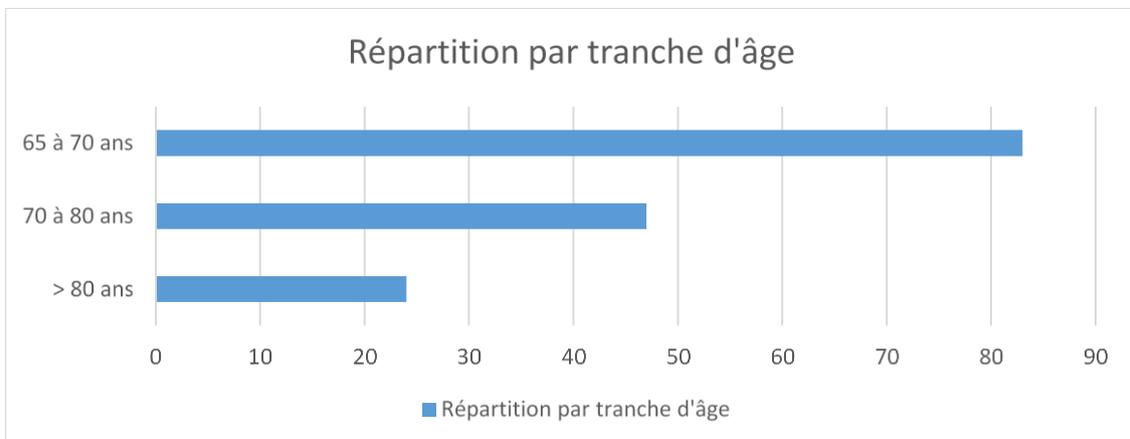
Figure 2 Répartition par sexe (n=154)



L'âge moyen de la population étudiée était de **71,5 ans** avec des **extrêmes de 65 ans et de 91 ans**.

La répartition par tranche d'âge de 65 à 70 ans, de 70 à 80 ans, et de plus de 80 ans était respectivement de **83(soit 54%), 47(soit 30,5%) et 24 patients (soit 15,5%)**.

Figure 3 Répartition par tranche d'âge (n=154)



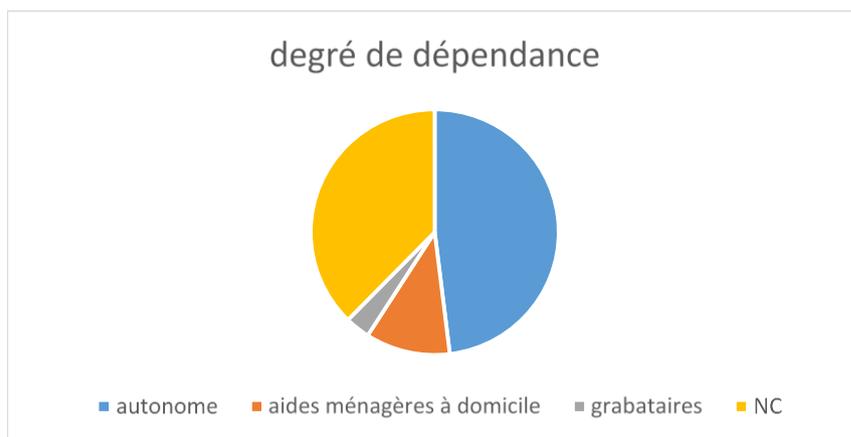
2.1.2 Répartition en fonction du mode de vie, du degré de dépendance et du statut familial.

Parmi les 154 patients, **117 vivaient à domicile** (76%) et **14** vivaient en **institution** (soit 9%). **Pour 23 patients (soit 15%), aucune donnée** présente dans le dossier ne permettait de répondre à cette question.

En ce qui concerne le degré de dépendance, 74 patients (soit 48%) étaient considérés comme **autonomes**, **17 patients (soit 11%)** avaient besoin **d'une aide-ménagère à domicile**, et **5 patients (soit 3%)** étaient considérés comme **grabataires soit très dépendants**.

Pour **58 patients (soit 38%)**, il n'existait **aucune donnée** à ce sujet.

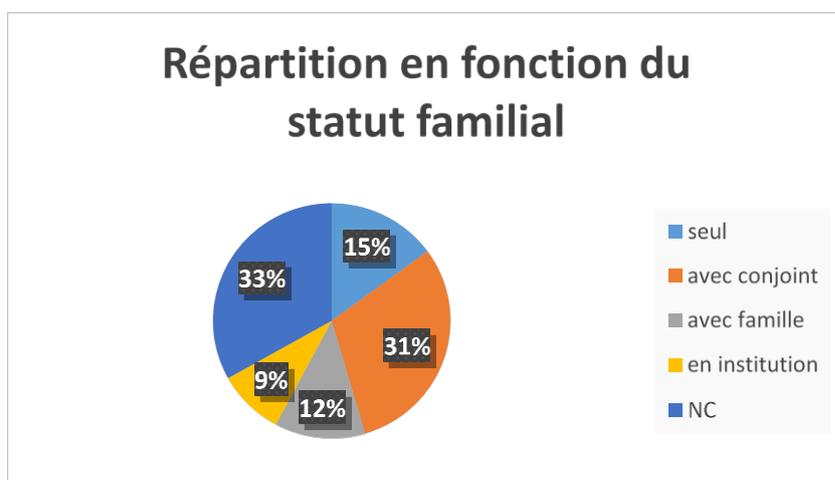
Figure 4 Répartition en fonction du degré de dépendance



Nous nous sommes intéressés aussi au **statut familial** pour rechercher un éventuel **isolement social**. Parmi les 154 patients inclus dans l'étude, **23 patients (soit 15%)** vivaient **seuls**, **47 patients (soit 30,5%)** vivaient avec **un conjoint**, **19 (soit 12,5%)** patients vivaient avec un ou des membres de **leur famille**, **14 (soit 9%)** patients vivaient **en institution**.

Pour 51 (33%) patients, aucune donnée ne permettait de répondre à la question du statut familial.

Figure 5 Répartition en fonction du statut familial (n=154)



2. 1. 3 Evaluation du nombre moyen de pathologies traitées et du nombre de médicaments utilisés

Nous avons récupéré les antécédents des patients concernant les **pathologies traitées au long cours** et actuellement pour voir si la population incluse avait plutôt tendance à être **poly-pathologique**.

Parmi les 154 patients, nous n'avons pas pu récupérer les antécédents pour **18 patients** car rien n'était noté dans le dossier médical ou les autres documents associés à la consultation. **Pour 136 patients, le nombre moyen** de pathologies traitées au long cours était d'environ **2,4**.

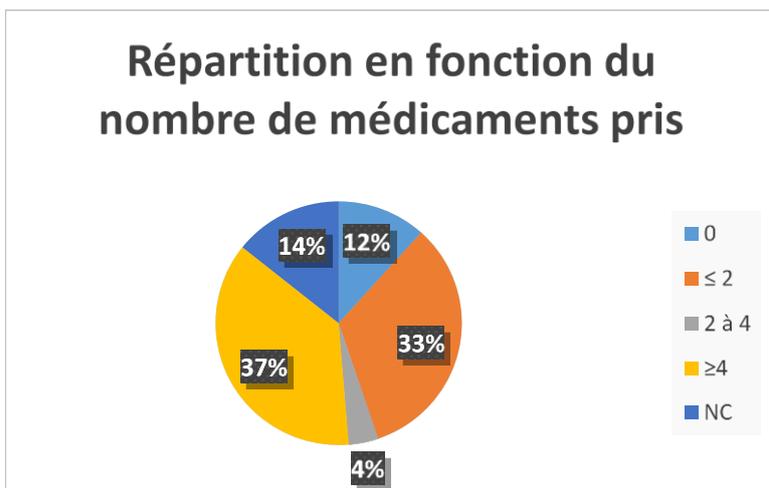
Nous avons par ailleurs récupéré tous **les traitements utilisés au long cours ou sur une période concomitante à l'usage de l'AINS prescrit**. Notre objectif était de voir si la population avait une tendance à la **poly-médication** et par conséquent **un facteur de risque aux effets indésirables médicamenteux**.

Nous n'avons pas pu avoir de données sur les traitements pris **pour 22 patients (soit 14%)**. **Pour 132 patients, le nombre moyen de médicaments** utilisés était de **3,4**.

Nous avons répartis les patients en fonction du **nombre moyen de médicaments** pris. Les **différentes tranches** de répartition sont : **aucun médicament utilisé, un nombre égal ou inférieur à 2 médicaments, et un nombre supérieur ou égal à 4 médicaments**.

Sur les 132 patients, **18** n'utilisaient aucun médicament, **51 patients** prenaient un nombre de médicaments inférieur ou égal à 2 et **57 patients** utilisaient au moins 4 médicaments.

Figure 6 Répartition en fonction du nombre de médicaments pris



2.2. Données concernant la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens

2.2.1 Type d'AINS prescrit

Tableau 8 répartition des AINS par classe et par molécule

Classe	Médicament	molécule	Libération immédiate/prolongée	Nombre
Aryl- carboxyliques	- Voltarène	- Diclofénac	- Immédiate	- 15
	- Diclofenac	- Générique	- Immédiate	- 5
	- Voltarene LP	- Diclofénac	- Prolongée	- 14
	- Profenid	- Kétoprofène	- Immédiate	- 12
	- Ketoprofene	- Générique	- Immédiate	- 3
	- Biprofenid	- Kétoprofène	- Prolongée	- 42
	- Advil	- Ibuprofène		- 8
	- Surgam	- Acide tiaprofénique		- 10
	- Apranax	- Naproxene sodique		- 9
	- Naproxene sodique	- Générique		- 6
	- Cartrex	- Acéclofenac		- 5
Total				129
Oxicams	- Mobic	- Meloxicam		- 1
	- Feldene	- Piroxicam		- 1
	-Nexen	- Nimésulide		- 6
Total				8
Coxibs	- Celebrex	- Celecoxib		- 10
	- Arcoxia	- Etoricoxib		- 3

Total				13
Fénamates	- Nifluril	- Acide niflumique		- 2
Indoliques	- Indocid	- Indométacine		- 2

- Il y a un total de **154 prescriptions d'AINS** retenues pour l'étude.
- Les classes les plus prescrites sont **les aryl-carboxyliques avec 129 prescriptions** (84% des cas) et les **coxibs avec 13 prescriptions** (8,5% des cas).
- **Parmi les aryl-carboxyliques**, les molécules les plus prescrites sont le **Kétoprofène** pour un nombre total de 57 prescriptions (**37%**) et le **Diclofénac** avec un nombre de 34 prescriptions soit **22% des prescriptions**.

2. 2. 2 Voie d'administrations

- On trouve **148 prescriptions Per Os (96%)**
- On trouve **5 prescriptions en intraveineux** de Profenid (**3%**)
- On trouve **une prescription en intramusculaire** de Feldene (**1%**).

2. 2. 3 Indications de prescriptions

Tableau 9 indications des prescriptions des AINS

Groupe d'indications	Indications retenues	Nombre
Inconnues	Inconnues	15
Traumatologie	- Entorse de cheville - Entorse de poignet - Entorse de genou - Entorse acromio-claviculaire	- 11 - 7 - 2 - 2
Total		22 entorses
	- Fracture du radius - Fracture de jambe - Fracture du bassin	- 9 - 2 - 1

	- Fracture du fémur - Fracture de doigt	- 1 - 1
Total		15 fractures
	- Tendinite épaule - Tendinite du coude - Tendinite du pouce - Bursite du coude - Bursite du genou	- 3 - 1 - 1 - 2 - 1
Total		8 tendinites/bursites
	- Contusion du thorax - Contusion du genou	- 5 - 2
Total		7 contusions
TOTAL GLOBAL		52 causes traumatologiques
Céphalées	Inconnue	5
Arthrose	- Arthrose du genou - Arthrose du poignet - Coxarthrose - Cervicalgies arthrosiques - Névralgie cervico-brachiales	- 10 - 2 - 1 - 3 - 4
Total		17
Lombalgies/Sciatalgies	- Lombalgies - Sciatalgie isolée ou avec lombalgie	- 12 - 15
		27 lombo-sciatalgies
ORL	- Angine - Pharyngite - Douleur dentaire - Sinusite	- 7 - 5 - 3 - 1
Total		16
Colique néphrétique		

		6
Lithiase salivaire		3
Douleur anale		3
Causes urologiques	- Paraphymosis - Orchite	- 4 - 2
Total		6
Causes rhumatologiques aiguës	- Crise de goutte - Arthropathie microcristalline du genou	- 2 - 1
Total		3
Causes rhumatologiques chroniques	- Polyarthrite rhumatoïde	1

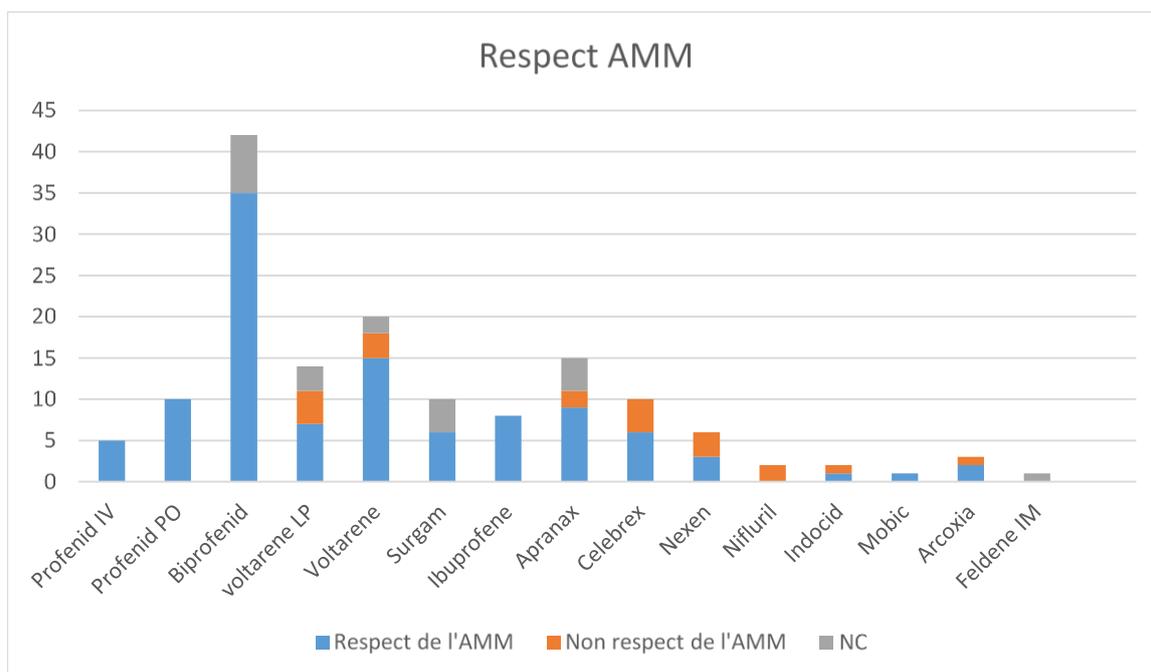
Les 3 principaux motifs de prescriptions sont les causes **traumatologiques** dans **34% des cas**, les **lombo-sciatalgies** dans **18%** des cas et les pathologies **arthrosiques** dans **11%** des cas.

Les causes **ORL** représentent tout de même **10% des prescriptions d'AINS**.

2. 2. 4 Respect de l'AMM

Nous avons vérifié si les prescriptions d'AINS respectaient l'AMM de chaque médicament en fonction du Vidal et de la RCP de chaque produit.

Figure 7. Respect de l'AMM en fonction de l'AINS prescrit



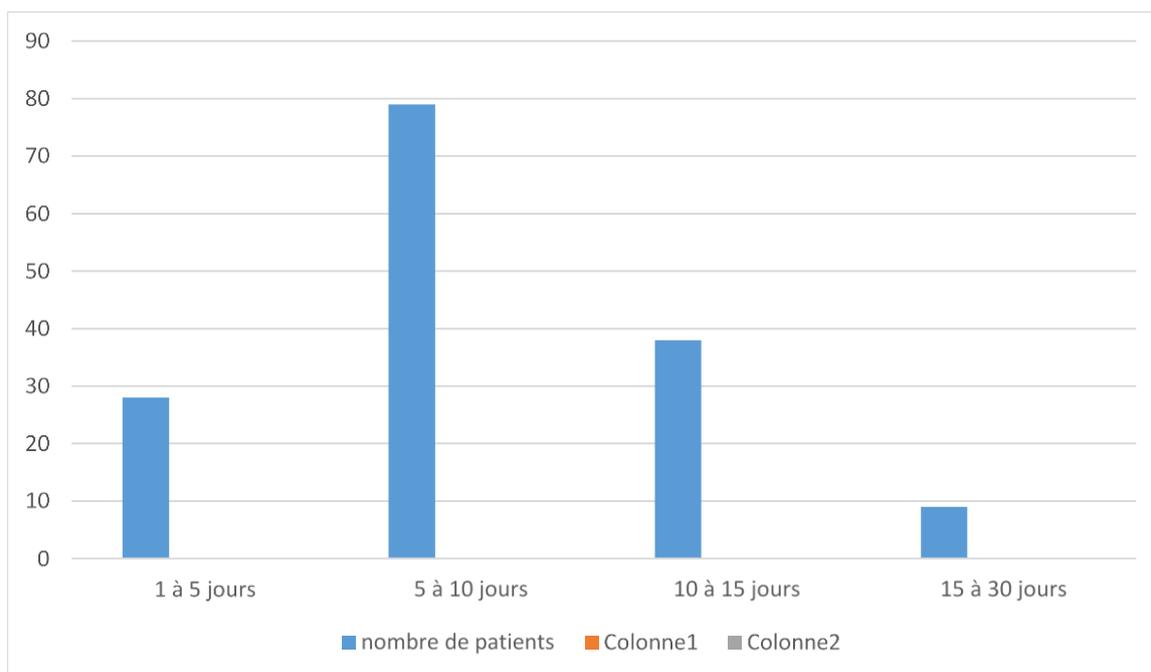
L'AMM est respectée dans 72% des cas, et non respectée dans 13% des cas (soit pour 20 patients). Nous n'avons pas pu répondre à ce critère pour 20 patients : dans 15 cas, l'indication n'était pas précisée et dans les 5 cas de céphalées, l'indication était trop vague.

2. 2. 5 Durée de prescription

Les durées de prescription d'AINS s'étendent **de 3 à 30 jours** avec une **moyenne de 10,1 jours**.

Nous avons rassemblé les données concernant les durées de prescription dans le tableau suivant, en les répartissant dans des **tranches allant de 1 à 5 jours, de 5 à 10 jours, de 10 à 14 jours, et de 14 à 30 jours**.

Figure 8 Répartition en fonction de la durée de prescription



Pour **18%** des patients, la **durée** de prescription est **inférieure à 5 jours**. Dans **51% des cas**, elle est comprise entre **5 et 10 jours**. Dans **25 et 6% des cas**, elle est respectivement comprise entre **10 et 15 jours**, et entre **15 et 30 jours**.

2. 2. 6 Evaluation de la co-prescription d’AINS

Chez 37 patients (n : 154), on trouve une prescription associée d’AINS soit un taux de **24%**.

Pour 34 patients, il y a une association à un **traitement local** : 25 prescriptions de Diclofenac ou Voltarene en gél et 9 prescriptions de Ketoprofene ou ketum en gél.

Pour 3 patients, il s’agit d’un traitement AINS associé par voie **Per OS** :

- **2 prescriptions de Celebrex 200 x2/j** pendant 5 jours avec : - du Biprofenid prescrit pour 10 jours dans le cadre d’une lombosciatique

- du Biprofenid prescrit pour 15 jours pour une arthrose très algique du genou

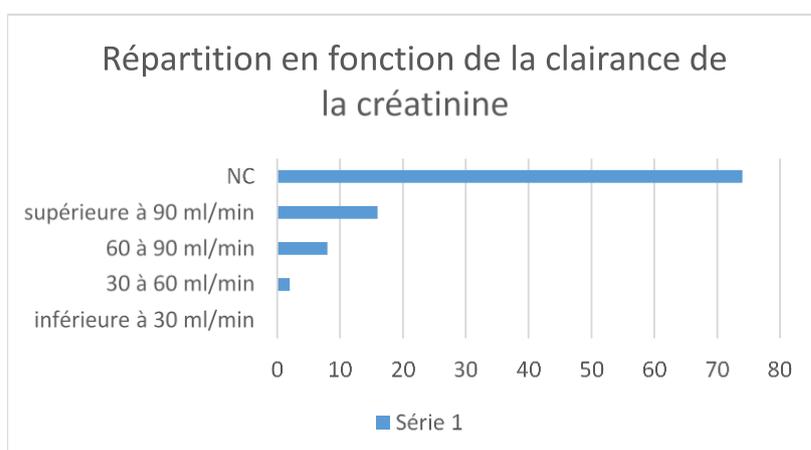
- **1 prescription d'Apranax 550** 1 fois/jour pendant 3 jours pour une névralgie cervico-brachiale associé à du Voltarene 50 prescrit pour 7 jours.

2.2. 7 Recueil des données biologiques

Parmi les 154 patients, une créatinémie datant de moins de 3 mois était disponible pour seulement 40 patients soit 26% des patients. 74 % des patients n'avaient cette donnée renseignée dans le dossier médical.

Nous avons répartis les patients en tranches en fonction de la fonction rénale estimée par la formule du MDRD.

Figure 9. Répartition de la population en fonction de la clairance de la créatinine



Avec ces résultats, on remarque qu'aucun patient n'a une clairance inférieure à 30 ml/min, 3 patients (soit 2%) ont une clairance comprise entre 30 et 60 ml/min (insuffisance rénale sévère), 12 patients (soit 8%) ont une clairance comprise entre 60 et 90 ml/min (insuffisance rénale faible) et 25 patients (soit 16%) ont une clairance normale.

2.3 Evaluation quantitative selon les critères de la grille de recueil de données

Nous exposons les résultats en fonction des critères retenus aux trois temps de la prescription. L'ensemble des résultats est présenté sous forme de tableaux puis sous la forme de graphiques récapitulatifs.

Nous exposons pour chaque critère les résultats obtenus, avec pour chacun, le pourcentage de bonne réponse (**OUI**), de mauvaises réponses (**NON**) et le nombre de réponse inappropriée appelée non communiquée (**NC : réponse ne permettant pas de répondre à la question, faute de données**).

2.3.1 Avant la prescription : recherche de facteurs de risque

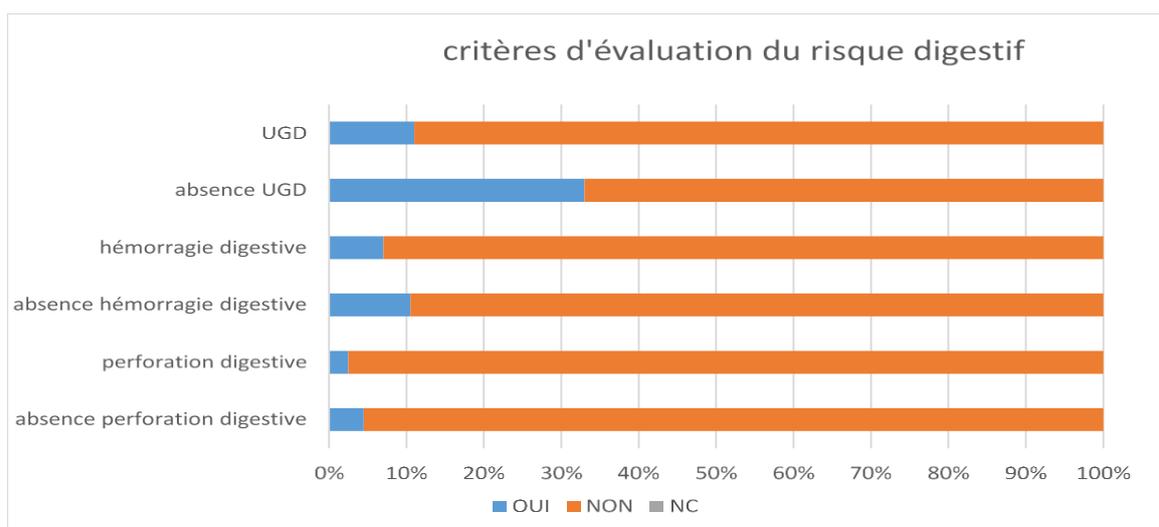
Tableau 10 : les facteurs de risque sont-ils notés dans le dossier médical chez tous les patients (ensemble de la population (n=154) ?

Facteurs de risque (FDR) : critère n°1 à 21	Oui : Nombre de réponses positives à la question	Non : Nombre de réponses négatives à la question	Nombre de patients exclus	NC : non communiqué
Critère 1 : un antécédent d'UGD est renseigné dans le dossier ?	17/154 (11%)	137/154 (89%)	0	
Critère 2 : une absence d'antécédent d'UGD est renseignée dans le dossier ?	45/137 (33%)	92/137 (67%)	17 ayant un antécédent d'UGD	
Critère 3 : un antécédent d'hémorragie digestive est renseigné dans le dossier ?	10/154 (7%)	144/154 (93%)	0	
Critère 4 : une absence d'antécédent d'hémorragie digestive est renseignée	15/144 (10,5%)	129/144 (89,5%)	10 ayant un antécédent d'hémorragie	

dans le dossier ?			digestive	
Critère 5 : un antécédent de perforation digestive est renseigné dans le dossier ?	3/154 (2%)	151/154 (97%)		
Critère 6 : une absence de d'antécédent de perforation digestive est renseignée dans le dossier ?	7/151 (4,5%)	144/151 (95,5%)	3 ayant un antécédent de perforation digestive	
Critère 7 : une HTA non contrôlée est renseignée dans le dossier ?	17/154 (11%)	72/154 (47%)		65/154 (42%)
Critère 8 : un antécédent d'ICC est renseigné dans le dossier ?	23/154 (15%)	131/154 (85%)		
Critère 9 : une absence d'antécédent d'ICC est renseignée dans le dossier ?	20/131 (15%)	111/131 (85%)	23 ayant un antécédent d'ICC	
Critère 10 : un antécédent de cardiopathie ischémique est renseigné dans le dossier ?	6/154 (4%)	148/154 (96%)		
Critère 11 : une absence d'ATCD de cardiopathie ischémique est renseignée dans le dossier ?	0/148 (0%)	148/148 (100%)	6 ayant un antécédent de cardiopathie ischémique	
Critère 12 : un antécédent d'AVC ischémique est renseigné dans le dossier ?	9/154 (6%)	145/154 (94%)		
Critère 13 : une absence d'ATCD d'AVC ischémique est renseignée dans le dossier ?	2/145 (1%)	143/145 (99%)	9 ayant un antécédent d'AVC	

Critère 14 : un antécédent d'AOMI est renseigné dans le dossier ?	5/154 (3%)	149/154 (97%)		
Critère 15 : une absence d'ATCD d'AOMI est renseignée dans le dossier ?	0/149 (0%)	149/149 (100%)	5 ayant un antécédent d'AOMI	
Critère 16 : au moins un FDRCV est renseigné dans le dossier ?	82/154 (53%)	72/154 (47%)		
Critère 17 : l'absence de FDRCV est renseignée dans le dossier ?	21/72 (29%)	51/72 (71%)	82 ayant un FDR renseigné dans le dossier	
Critère 18 : un antécédent d'insuffisance rénale est renseigné dans le dossier ?	13/154 (8,5%)	141/154 (91,5%)		
Critère 19 : une absence d'ATCD d'insuffisance rénale est renseignée dans le dossier ?	49/141 (35%)	92/141 (65%)	13 ayant un antécédent d'insuffisance rénale	
Critère 20 : une créatinémie ≤ à trois mois est renseignée dans le dossier ?	40/154 (26%)	114/154 (74%)		
Critère 21 : un traitement par IEC ou ARAll ou diurétique est renseigné dans le dossier ?	67/154 (43,5%)	65/154 (42%)		22/154 (14%)

Figure 10 : évaluation du risque digestif (critères 1 à 6)



Différents éléments sont préoccupants dans ces résultats :

- D'après les résultats, la recherche d'un antécédent d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive et surtout de perforation digestive **ne sont pas systématiques ou très rarement mentionnées dans le dossier médical.**

- Pour évaluer la recherche de chaque antécédent digestif, nous avons combiné pour chaque antécédent le nombre de réponse positive à la présence de l'antécédent et le nombre de réponse positive à l'absence de l'antécédent, divisé par le nombre de patients (**n : 154**).

- On obtient les résultats suivants :

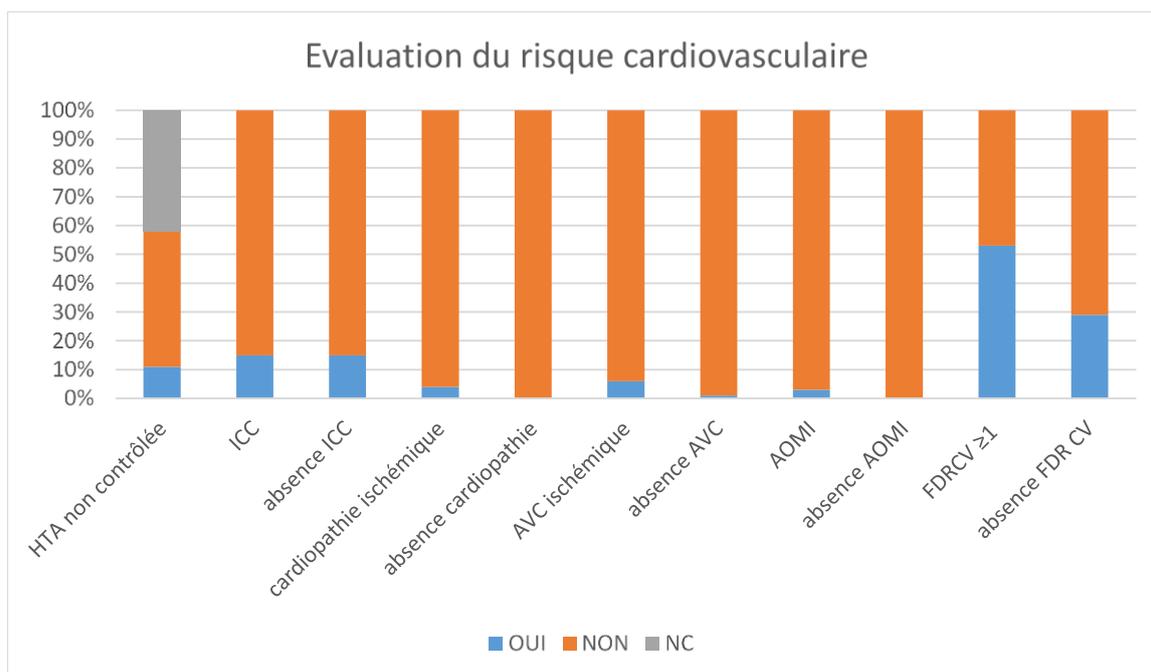
- Pour la recherche d'ulcère gastroduodéal (17+45 : 62/154, **voir tableau 10**) on a un taux de **40%**.

- Pour la recherche d'hémorragie digestive, on obtient **un taux de 16%** (10+15 : 25/154, **voir tableau**).

- Pour la recherche de perforation digestive, on obtient **un taux de 6%** (3+7/154, **voir tableau**).

- Par ailleurs, chez 18 patients soit **12% des cas** (18/154), **aucun antécédent n'est renseigné.**

Figure 11 : évaluation du risque cardiovasculaire (critères 7 à 17)



A travers ces résultats, on peut voir différents éléments qui posent problème :

- Premièrement, on remarque que **la tension artérielle n'est pas signalée dans 42%** des cas, ce qui est préoccupant. Par ailleurs, il y a une prescription d'un AINS **chez 11% de patients qui ont une HTA non contrôlée**. Cette situation est une contre-indication pour la prescription d'étérocoxib mais peut favoriser des complications aiguës chez les patients hypertendus.

- Deuxièmement, **plus de 53% des patients ont au moins 1 facteur de risque cardiovasculaire (FDRCV)** mais la recherche de facteur de risque cardiovasculaire paraît comme non systématique. En effet, **il est précisé que dans 29% des cas l'absence d'un facteur de risque cardiovasculaire (après exclusion des patients qui ont au moins 1 FDRCV)**. On peut se poser la question de savoir si cette recherche est faite régulièrement.

- Troisièmement, la recherche de maladies cardiovasculaire soulève aussi des questions. **L'absence d'une cardiopathie ischémique ou d'AOMI n'est retrouvée dans aucun dossier** dans une population dans laquelle plus de la moitié des patients ont au moins un facteur de risque cardiovasculaire. **Leur recherche est d'autant plus importante qu'ils présentent une contre-indication absolue à la prescription de celebrex ou de diclofénac.**

- Enfin, 15% des patients inclus ont une insuffisance cardiaque mais leur sévérité n'est précisée que pour 5 patients dont 3 qui ont une insuffisance cardiaque sévère. L'absence d'insuffisance cardiaque n'est précisée que dans 15% des cas.

Pour évaluer la recherche de chaque antécédent cardiovasculaire, on a décidé de combiner les réponses positives (OUI) obtenues pour la présence de l'antécédent et les réponses positives (OUI) obtenues pour l'absence de l'antécédent, reportées sur la population totale (n : 154).

On obtient les résultats suivant :

- Pour la recherche d'insuffisance cardiaque, on a **un taux de 28%** (23+20/154, voir **tableau**)

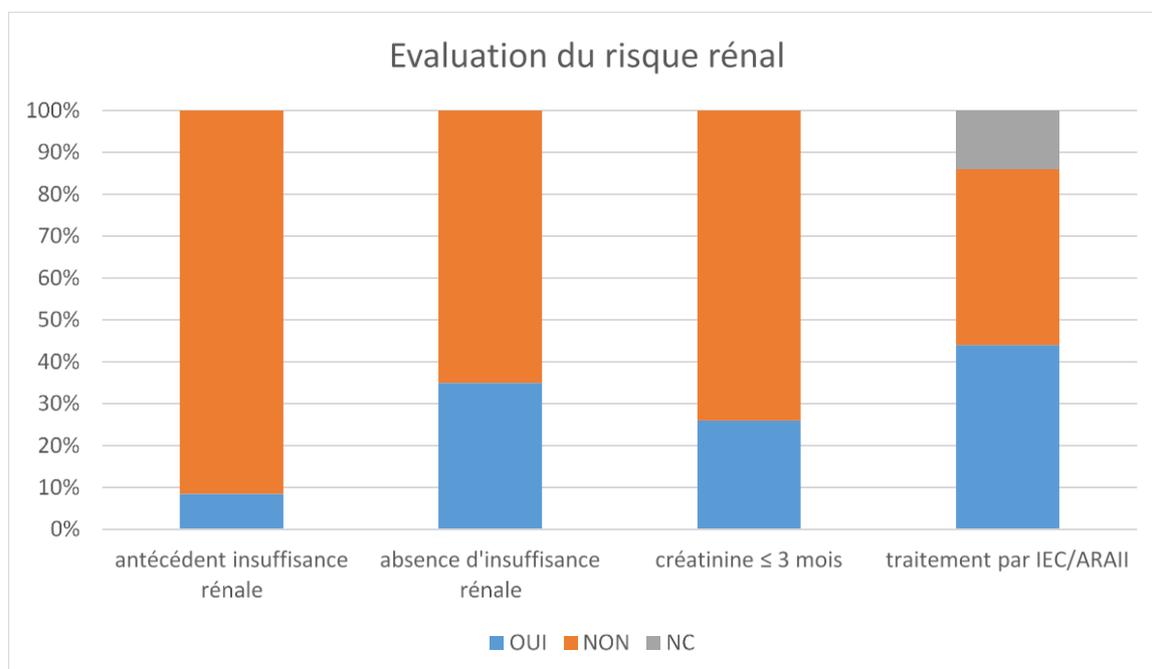
- Pour la recherche de cardiopathie ischémique, on trouve **un taux de 4%** (6+0/154, voir **tableau**).

- Pour la recherche d'AVC, on trouve un taux de **7%** (9+2/154, voir **tableau 10**)

- Pour la recherche d'AOMI, on trouve un taux **de 3%** (5+0/154, voir **tableau 10**)

- Pour la recherche de FDR cardiovasculaires, on obtient un taux de **67%** (82+21/154, voir **tableau 10**).

Figure 12 : évaluation du risque rénal (critères 18 à 21)



- **Plus de 43,5%** des patients ont un **traitement par diurétique ou IEC/ARAII**. Dans 14% des cas, aucun traitement n'est précisé dans le dossier, on peut se demander si la recherche de ces médicaments est systématique.

- **8,5%** (n : 13) des patients ont un **antécédent d'insuffisance rénale** dont 8 une insuffisance rénale chronique mais l'absence d'antécédent d'insuffisance rénale n'est signalée que chez 35% des cas.

Nous avons décidé de combiner les réponses positives obtenues pour la présence d'antécédent d'insuffisance rénale et les réponses positives pour son absence divisée par la population générale.

Ainsi, la recherche d'insuffisance rénale aiguë ou chronique est effectuée **dans 40% des cas (13+49/154, voir tableau 10)**

- Dans cette population qui peut être considérée à risque, une **créatinémie récente n'est signalée que pour 26% des cas (soit 40 patients)**.

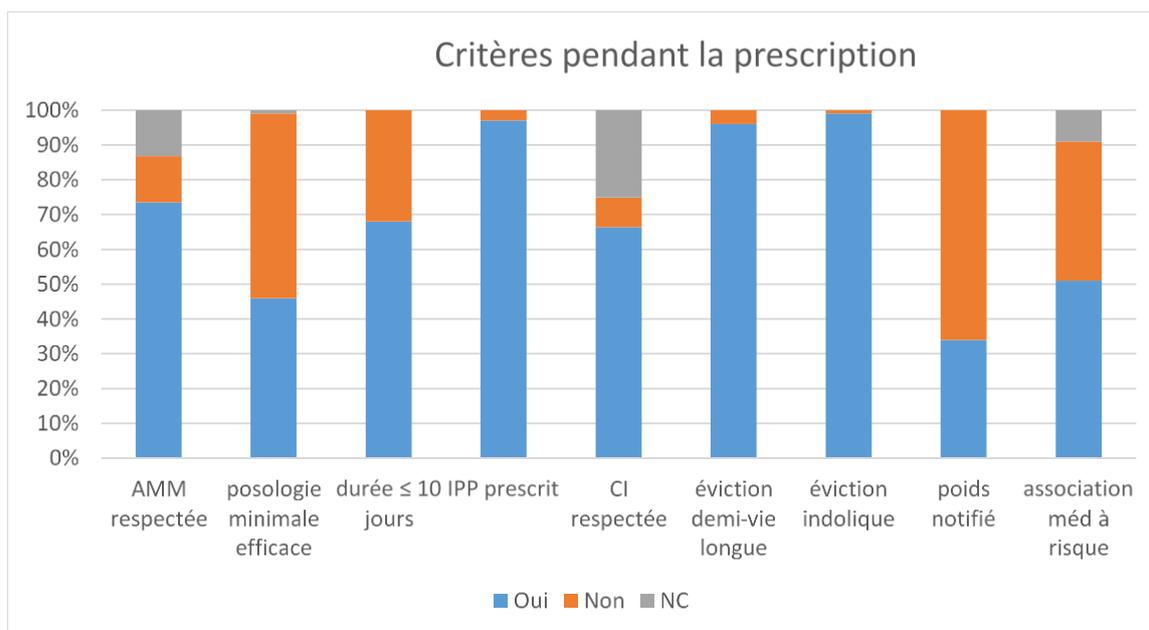
2.3.2 Pendant la prescription

Tableau 11 : les critères « pendant la prescription » sont-ils bien respectés ?

Facteurs de risque (FDR) : critère n°22 à 30	Oui : Nombre de réponses positives à la question	Non : Nombre de réponses négatives à la question	Nombre de patients exclus	NC : non communiqué
Critère 22 : l'autorisation de mise sur le marché (l'AMM) est respectée?	111/154 (72%)	20/154 (13%)		20/154 (13%)
Critère 23 : le traitement est instauré à posologie minimale ?	71/154 (46%)	82/154 (53%)		1/154 (posologie inconnue) (1%)
Critère 24 : la durée de prescription est-elle inférieure à 10 jours ?	104/154 (68%)	50/154 (32%)		
Critère 25 : un IPP est prescrit ou est en cours ?	149/154 (97%)	5/154 (3%)		

Critère 26 : les contre-indications absolues sont-elles respectées ?	103/154 (66%)	13/154 (8,5%)		39/154 (25%)
Critère 27: les AINS à demi-vie longue sont-ils évités ?	148/154 (96%)	6/154 (4%)		
Critère 28 : les indoliques sont-ils évités ?	152/154 (99%)	2/154 (1%)		
Critère 29 : le poids est-il notifié dans le dossier ?	52/154 (34%)	102/154 (66%)		
Critère 30 : association avec médicament à risque d'interaction ?	79/154 (51%)	61/154 (40%)		14/154 (9%)
A : association avec autre AINS (quel que soit le mode d'administration) ?	37/154 (24%)	117/154 (76%)		
B : association avec corticoïdes ?	4/154 (3%)	128/154 (83%)		22/154 (14%)
C : association avec AVK ?	12/154 (8%)	120/154 (78%)		22/154 (14%)
D : association avec ARAI/IEC ?	47/154 (30%)	85/154 (56%)		22/154 (14%)
E : association avec diurétiques ?	28/154 (18%)	104/154 (68%)		22/154 (14%)
F : association avec antiagrégant plaquettaire ?	24/154 (16%)	108/154 (70%)		22/154 (14%)
G : association avec IRS ?	23/154 (15%)	109/154 (71%)		22/154 (14%)

Figure 13 : résultats pour les critères évalués pendant la prescription (critères 22 à 30)



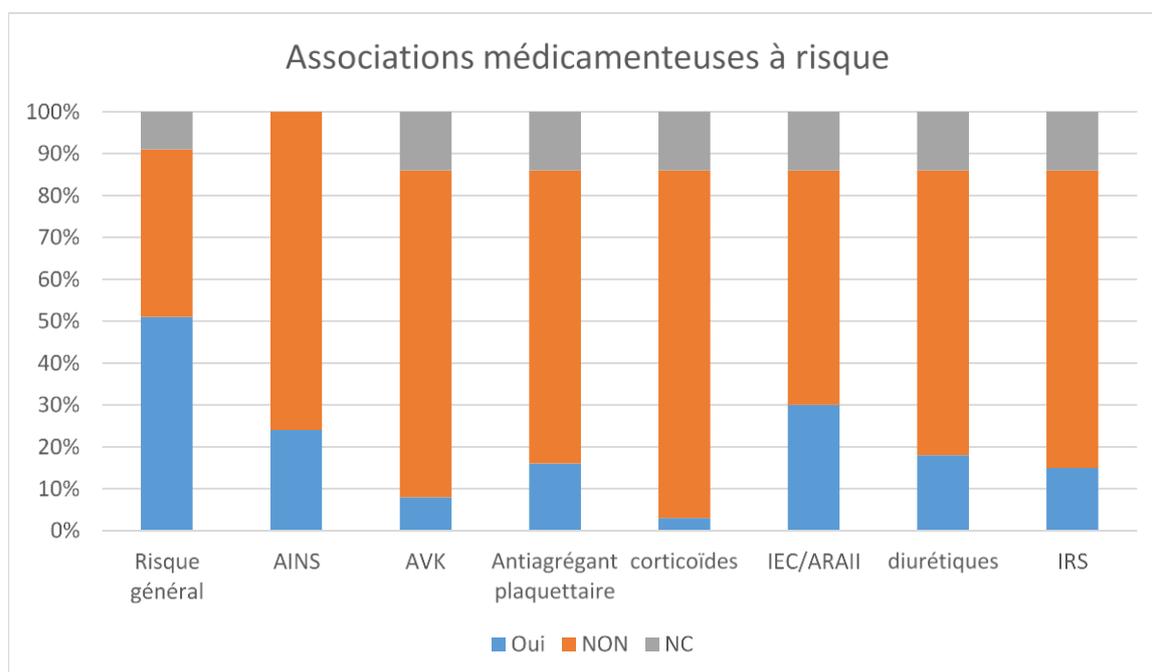
Différents éléments soulèvent des interrogations :

- On remarque que **le poids est notifié que dans 34% des cas** et les **AINS sont prescrits à posologie minimale que dans 46% des cas**. On peut se demander s'il existe des ajustements posologiques chez le sujet âgé.
- Les contre-indications absolues **ne sont pas respectées** dans **8,5%** des cas (soit chez 13 patients), pour information elles sont représentées par : **6 prescriptions de diclofenac** chez un patient ayant **une cardiopathie ischémique**, **2 prescriptions de diclofénac** chez des patients ayant eu **un AVC ischémique**, **2 prescriptions** chez des patients ayant une **Insuffisance cardiaque sévère**, **1** prescription d'**Arcoxia** chez un patient ayant une **HTA non contrôlée**, **1** prescription de **Naproxene** chez un patient avec un antécédent **d'insuffisance cardiaque sévère**, **1** prescription de **Celebrex** chez un patient souffrant d'**AOMI**.
- Chez **25% des cas (soit 39 patients)**, on n'a pas pu répondre à la question « la contre-indication est respectée ? » car nous n'avions aucun antécédent signalé pour 18 patients, nous retrouvions 5 insuffisants rénaux chroniques sans précision du degré de sévérité et 16 patients souffrant d'insuffisance cardiaque pour lesquels la sévérité n'était pas précisée.

- Dans **13% des cas**, nous ne pouvions pas dire si l'AMM était respectée ou non car l'indication du traitement n'était pas précisée.
- Dans seulement **4% des cas**, des **AINS à demi-vie longue** sont prescrits.
- Dans **51% des cas**, on retrouve une **association médicamenteuse à risque**.

On peut noter, que malgré les mauvais résultats de l'évaluation digestive, **les IPP** sont fréquemment prescrit en association soit **dans 97% des cas**.

Figure 14 : résultats pour les associations médicamenteuses à risque



- Chez 22 patients soit 14% des cas, aucun traitement médicamenteux n'était renseigné dans le dossier, nous les avons considérés comme non communiqués (**NC**).
- Les associations médicamenteuses à risques les plus fréquentes sont dans l'ordre : **IEC/ARAII dans 30% des cas** (soit 47 patients), **co-prescription d'un AINS dans 24% des cas** (soit 37 patients), **diurétique** dans 18% des cas (soit 18 patients), **antiagrégant** dans 16% des cas, IRS dans 15% des cas et enfin les moins fréquentes sont les AVK dans 8% des cas et corticoïdes dans 3% des cas.
- Pour les associations d'AINS, on retrouve 34 associations à un AINS local (25 Diclofenac en gel et 9 Ketoprofene en gel) et 3 associations à un AINS Per Os.

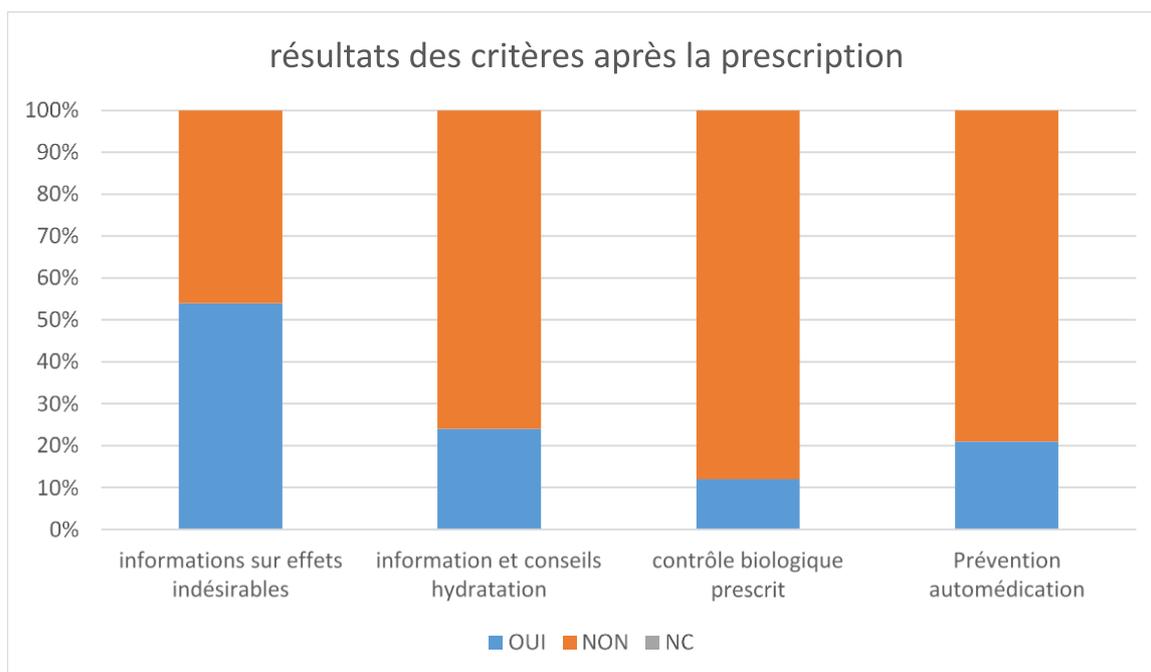
2.3. 3 Après la prescription

Tableau 12 : les critères après la prescription sont-ils respectés ?

Facteurs de risque (FDR) : critère n°31 à 34	Oui : Nombre de réponses positives à la question	Non : Nombre de réponses négatives à la question	Nombre de patients exclus	NC : non communiqué
---	---	---	----------------------------------	----------------------------

Critère 31 : Informations sur surveillance des effets indésirables données ?	83/154 (54%)	71/154 (46%)		
A : sur les effets indésirables digestifs ?	67/154 (43,5%)	87/154 (56,5%)		
B : sur les effets indésirables cardiovasculaires ?	19/154 (12%)	135/154 (88%)		
C : sur les manifestations cutanées ?	32/154 (21%)	122/154 (79%)		
D : sur les manifestations infectieuses ?	28/154 (18%)	126/154 (82%)		
Critère 32 : Information et conseils sur hydratation donnée ?	37/154 (24%)	117/154 (76%)		
Critère 33 : un contrôle biologique est prescrit dans les 3 semaines ?	19/154 (12%)	88/154 (88%)		
Critère 34 : Information sur risque potentiel automédication avec AINS donnée ?	33/154 (21%)	121/154 (79%)		

Figure 15 : résultats des critères « après la prescription » (critères 31 à 34)



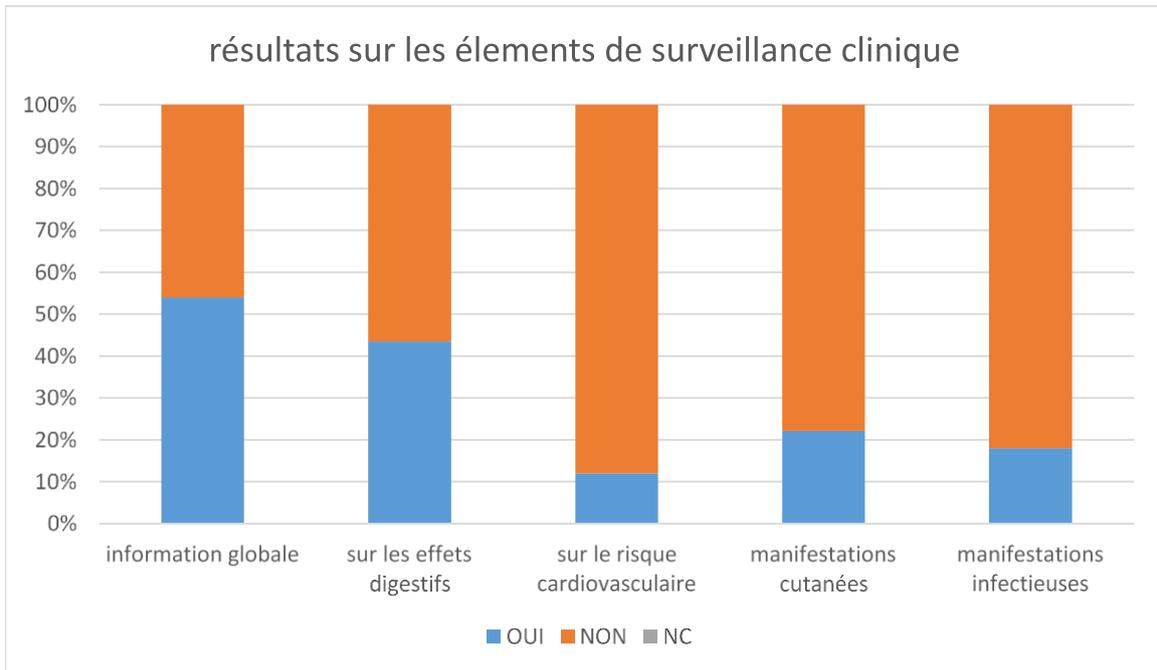
On trouve une **information sur les effets indésirables** sont **54%** des cas, les **conseils d'hydratation** chez **24%** des cas et une **prévention de l'automédication** dans **21%** des cas.

Par ailleurs, **une créatinémie a été prescrite** que dans **12% des cas** alors que la **population étudiée est à risque rénal** soit à cause des antécédents personnels ou à cause de traitement à répercussion rénale. L'évaluation du risque rénal se doit d'être plus rigoureuse pour une meilleure prévention.

L'hydratation est conseillée que chez 24% des cas, alors que la moyenne d'âge de la population étudiée est supérieure à 70 ans et qu'elle présente un risque rénal significatif.

Dans l'ensemble, ces résultats sont mauvais et nécessitent des actions d'améliorations importantes en particulier pour la surveillance des patients.

Figure 16 : résultats pour les éléments de surveillance clinique évalués



- Dans 54% des cas, on trouve la présence d'information sur la surveillance clinique d'effets indésirables.

- Les **informations communiquées concernent** par ordre de fréquence : les **effets digestifs** (dans 43,5% des cas), les **manifestations cutanées** (dans 21% des cas), les **manifestations infectieuses** (dans 18% des cas) et enfin les **effets cardiovasculaires** (dans 12% des cas).

Les résultats sont mauvais en particulier pour les risques cardiovasculaires, surtout qu'ils peuvent être dangereux ou fatals.

DISCUSSION

1. Discussion générale sur l'étude et ses limites

- L'audit clinique en médecine générale :

La méthode de l'audit clinique ciblé nous a paru la plus adaptée pour analyser une pratique professionnelle de façon rétrospective chez les médecins généralistes libéraux et ainsi initier des changements et des améliorations de pratiques dans le cadre du développement personnel continu (DPC) défini par la loi HPST.(114)

Nous avons opté pour une analyse rétrospective basée sur l'étude des dossiers médicaux, afin de limiter le biais liés à la connaissance de l'étude par les praticiens. Ainsi, nous avons pu avoir des informations objectives et on s'est privé du biais de déclaration inhérent au sujet interrogé. Mais on a constaté que les dossiers médicaux n'étaient pas remplis de façon optimale, ce qui peut fausser nos résultats. Par contre, nous avons comme objectif une optimisation des pratiques et nous avons considérés que la qualité du remplissage du dossier médical en faisait partie.

La Haute Autorité de Santé (HAS) préconise dans le cadre d'audit de pratique, l'évaluation d'un minimum de 80 dossiers patients pour que les résultats obtenus soient significatifs. Cet objectif a été atteint avec **154 dossiers** inclus dans l'étude.

Certes, une étude prospective aurait limité le biais d'information lié aux données manquantes dans les dossiers et aurait permis de connaître les déterminants de la prescription.

Cette méthode d'analyse a pour avantage une faisabilité plus simple et une acceptabilité maximale, ce qui nous a permis d'avoir accès aux différents dossiers médicaux des patients pour faire une analyse la plus complète possible, à travers les multiples critères de notre grille d'évaluation qui avait pour objectif de refléter une pratique « optimale ».

La méthode d'évaluation par l'audit clinique est formative. Elle se traduit comme une approche dynamique, axée vers l'amélioration continue de l'objet évalué (115). Mais ceci n'a pas été retrouvé dans un essai contrôlé de groupe, randomisé, réalisé entre 2000 et 2002 par l'équipe de Curtis et al. (116) Cet essai avait pour but de déterminer si

les audits /feed back et les enseignements sur les AINS amélioreraient l'adhésion aux recommandations pour le contrôle biologique et l'utilisation d'agents cyto-protecteurs, afin de prévenir et de détecter les événements indésirables liés aux AINS.

Devant ce paradoxe, nous nous sommes interrogés sur les éléments pouvant l'expliquer. Il nous a semblé primordial d'obtenir l'adhésion de chaque participant, pour que chacun soit motivé pendant les différentes étapes du travail et ainsi espérer une réelle amélioration des pratiques. C'est pourquoi nous avons remis à chacun un document d'information sur le déroulement de l'étude, pour qu'ils connaissent nos objectifs.

- Choix du thème :

Nous avons décidé d'étudier la prescription des AINS chez les sujets âgés du fait que la prescription des AINS en médecine générale est fréquente, y compris chez le sujet âgé. Il nous a semblé utile de les étudier du fait de leur volume de prescriptions important, la iatrogénèse imputable à ces traitements et le risque majoré d'événements indésirables potentiellement graves surtout chez le sujet âgé.

- Choix du lieu :

Nous nous sommes intéressés à un service de consultations spontanées, car de nos jours, la pratique de la médecine générale libérale se présente sous différentes formes. Les jeunes générations semblent refuser de plus en plus le modèle classique du cabinet médical isolé et ont tendance à s'orienter vers de nouveaux modes d'exercice : cabinet de groupe, maisons de santé mono ou pluridisciplinaires, les centres de santé et autres. Par ailleurs, nous n'avons trouvé aucune étude s'intéressant à la prescription d'AINS dans des structures de consultations non programmées. Pour mémoire, les consultations non programmées sont fréquentes en médecine générale quel que soit le mode d'exercice.

Les médecins nous ont offert un libre accès et l'informatisation du service de consultations nous a facilité le recueil de données. Le logiciel Mediboard nous a permis

d'identifier plus facilement les patients de plus de 65 ans et ceux qui ont reçus une prescription d'AINS.

- Bilan de l'audit :

Ce **travail d'évaluation** était réalisé pour la première fois pour l'ensemble des participants, mais ils ont été séduits par la méthode de **l'audit clinique**, qui leur a semblé très utile pour évaluer leurs pratiques. Ils considéraient qu'ils n'avaient pas forcément assez de recul sur leurs pratiques en général, qu'ils avaient tendance à poursuivre leurs habitudes de prescriptions médicamenteuses ou autres, sans forcément se remettre en question. La multiplication des audits cliniques ciblés en médecine de ville devraient permettre, à terme, l'élaboration de recommandations plus appropriées à la pratique ambulatoire.

Avant de réaliser notre étude quantitative qui a été faite pour identifier clairement les recommandations peu suivies (et a fortiori pour proposer des mesures d'amélioration), nous avons opté pour **une étude qualitative basée sur des questionnaires**, soumis au cours d'entretiens semi-dirigés. La retranscription par écrit a été réalisée immédiatement après les entretiens, mot à mot, ce qui a permis de ne pas perdre le sens des propos recueillis. L'angle de lecture des entretiens a été élargi du fait de la participation d'une personne n'appartenant pas au domaine médical, afin que ceux-ci soient plus représentatifs.

A travers **cette étude qualitative** nous avons pour but d'identifier les habitudes de prescriptions des médecins et leurs connaissances globales sur les AINS ainsi qu'avoir un aperçu de leurs rapports aux recommandations. Notre but était de leur donner un aperçu de leurs pratiques à travers l'analyse des réponses issues des questionnaires et ainsi favoriser leur motivation et leur adhésion à l'audit clinique ciblé. Ce qui nous semblait extrêmement important pour espérer une réelle amélioration des pratiques à l'issue de notre travail.

Pour notre étude quantitative, nous avons essayé de réaliser **une grille de recueil de données** la plus complète possible, pour se rapprocher au maximum des différentes recommandations cités. Il est important de rappeler que la grille de critères a été remise aux médecins participants et a été validé après la discussion au cours d'un débat et l'accord de chaque praticien. Pour les aider à prendre cette décision, nous leur

avons remis les différentes recommandations pour qu'ils puissent y comparer nos critères avant le débat, ainsi on a pu faire l'objet d'un consensus.

Après la réalisation de notre travail, nous avons organisé **un nouveau débat** avec les participants afin de soumettre les résultats, pour leur **présenter les recommandations les moins suivies et les actions d'amélioration envisageables**.

Nous pouvons émettre différentes critiques au sujet de notre travail :

Nous disposons d'un faible échantillon de médecins étudiés, exerçant dans un même site géographique, il est donc impossible d'extrapoler ces résultats sur l'ensemble de la France ou même du département. Il n'y a pas lieu d'évoquer un l'impact de notre travail, dont ce n'était pas la finalité.

Ma faible expérience d'interviewer a pu m'empêcher de faire des relances adaptées après chaque question posée, pour avoir accès à des données plus importantes. J'ai constaté qu'au fil des entretiens, j'effectuais des relances pour avoir accès à de nouvelles informations, qui ont pu être ignorées pendant mes premiers entretiens.

Biais de sélection : Le fait de réaliser notre étude auprès de médecins exerçant dans le même site géographique entraîne un biais de sélection .Ils ont dans l'ensemble une formation initiale similaire. Elargir la zone géographique en choisissant des médecins exerçant dans d'autres structures ou dans d'autres départements aurait permis de diversifier d'avantage la population et donc les résultats obtenus.

Cependant la population obtenue reste hétérogène en ce qui concerne l'âge, l'ancienneté d'exercice ainsi que les formations complémentaires.

2. Discussion liées à la population étudiée et aux caractéristiques des prescriptions d'AINS

- Taux de prescription des AINS :

Nous obtenons **10,5 % de prescriptions d'AINS** chez des patients de plus de 65 ans. La prescription des AINS chez les sujets âgés est donc assez fréquente.

Notre résultat est comparable à celui obtenu dans l'étude sur les prescriptions d'AINS en Pays de la Loire **(17)**, 11% des patients de plus de 65 ans ont reçu un AINS.

Mais ils sont nettement inférieurs aux résultats obtenus dans les études suivantes :

- Price-Forbes AN et al. **(117)** décrivent en 2001 un audit sur la prescription des AINS en rhumatologie hospitalière au Royaume-Uni. Au total, 2846 patients sont inclus, issus de 18 unités de rhumatologie. On trouve une proportion de 23% de sujets âgés de plus de 65 ans. On peut signaler qu'elle a été réalisée sur des patients de rhumatologie, spécialité dans laquelle on prescrit fréquemment des AINS.

- Une étude espagnole rétrospective **(118)** a étudié les prescriptions de patients sous antalgiques sur une population de 11334 patients âgés de plus de 65 ans, sur une année, entre juillet 2007 et juin 2008. Dans cette étude, 69% des patients (n : 7911) ont reçu un AINS. Il est important de préciser que la majorité des prescriptions contenaient de l'ibuprofène sans précision sur la posologie, à dose antalgique ? A dose anti-inflammatoire ? Pour rappel, nous avons exclus de notre étude toutes les prescriptions contenant de l'ibuprofène à dose antalgique.

Dans notre étude qualitative, les médecins déclarent prescrire fréquemment des AINS mais au cas par cas chez les patients âgés de plus de 65 ans. Ils déclarent qu'ils sont amenés à en prescrire fréquemment dans leurs pratiques car ils sont souvent amenés à gérer des **situations d'échec thérapeutique ou des situations aiguës**.

« Au cas par cas, parce qu'il faut leurs antécédents, les traitements qu'ils prennent... Si tu prescrites beaucoup un médicament, c'est que t'as beaucoup de cas dans lesquels le traitement a un intérêt. Quand les gens viennent pour un trauma ou parce qu'ils ont très mal, si je pense qu'un AINS peut être utile je le prescrites. ». (Médecin 2)

« On les prescrit beaucoup parce qu'on est amenés à le faire à cause du type de patient qu'on voit...mais y a des situations où c'est très utile. Quand le patient a déjà

été vu par son médecin traitant, qu'il « douille », tu les prescris plus facilement. »
(Médecin 3)

- Nombre moyen de pathologies et de médicaments utilisés :

Nous sommes intéressés au nombre de pathologies traitées au long cours dans notre étude. Sur 136 patients, le nombre moyen de pathologies était de **2,4**. Par conséquent la population étudiée a une tendance poly-pathologique.

Nous avons aussi recueilli le nombre de médicaments utilisés. Pour 132 patients, le nombre moyen de médicaments était **de 3,4**, on peut souligner que plus de **37% des patients** (soit 57 patients) utilisaient **plus de 4 médicaments**. Il existe donc une grande proportion de poly-médication, avec une majoration de risque iatrogénique médicamenteux, en particulier avec les AINS.

- Evaluation du mode de vie et de l'isolement social :

Nous nous sommes intéressés dans notre étude au **mode de vie** des patients, pour rechercher une éventuelle fragilité de la population. **76% des patients de notre étude** vivaient à domicile **contre 9% en institution**.

Dans l'étude espagnole citée précédemment (**118**), on trouve 150 prescriptions chez des patients vivant en institution soit moins de 2% des patients et le reste des patients vivait à domicile.

Nous n'avons pas trouvé d'étude évaluant **l'isolement social** des patients ayant reçu des AINS. Dans notre étude, 15% des patients vivaient seuls, le reste vivait soit avec un conjoint soit avec leur famille ou en institution. Pour 33% des patients, nous n'avions aucune donnée à ce sujet.

Dans notre étude qualitative, la plupart des médecins mettent en avant **une situation de fragilité** plus importante chez les sujets âgés, qu'ils considèrent plus souvent **poly-pathologiques ou plus souvent poly-médicamentés. Ils déclarent l'importance de prendre en compte les interactions médicamenteuses**. Ces éléments les freineraient dans leur prescriptions d'AINS.

« Bon après chez les plus de 65 ans, faut voir si y a pas des risques particuliers, les anti-inflammatoires n'ont pas de risques anodins donc je me freine un peu. En plus ils

sont pas tout frais, avec souvent de nombreuses pathologies associées, et ils sont bourrés de médicament » (médecin 2)

« Pour les mêmes raisons, mais on doit être plus pointilleux sur les antécédents des patients ou les traitements qu'ils prennent. Y a des risques d'interactions médicamenteuses et en général les effets indésirables sont plus fréquents chez eux. Comme on dit en médecin, la première chose à faire est « de ne pas tuer le patient » (médecin 4)

- Respect de l'AMM et Indications retenues :

Dans notre étude l'AMM était respectée dans **72% des cas**. Elle n'était pas respectée dans 13% des cas.

Dans l'étude réalisée en Bourgogne, on trouvait un respect de l'AMM dans 20% des cas seulement **(119)**. Dans la thèse de Nadia Amdaoud, l'AMM était respectée dans 48% des cas. **(120)**.

Dans notre étude qualitative, Les médecins déclarent qu'ils prennent d'abord en compte **l'indication du traitement, en s'efforçant de respecter l'AMM du médicament et surtout les contre-indications ou en cherchant des signes d'intolérance**. Donc il semblerait qu'ils ne se limitent pas simplement à l'AMM.

« Ça dépend de la cause, en fonction de l'AMM du médicament. Et en fonction de la tolérance au médicament. Si je juge que le traitement est indiqué, je demande si le patient a déjà utilisé le traitement, s'il a posé des « soucis », s'il s'est révélé efficace » (médecin 4)

« J'utilise seulement les médicaments que je connais bien, avec leurs précautions d'emplois, leurs indications ou leur AMM, et leurs contre-indications ... à partir de cet âge, ils ont d'autres maladies ou d'autres médicaments, donc faut prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse » (médecin 5)

Les indications pour lesquelles les AINS sont le plus fréquemment prescrit sont dans l'ordre : **les causes traumatologiques dans 33% des cas** (soit 52 patients), les

lombalgies et/ou sciatalgies dans **18% des cas**, les pathologies arthrosiques dans **11%** des cas et les causes **ORL dans 10 % des cas**.

Concernant les causes traumatologiques, hormis les antalgiques, différentes mesures immédiates prises en urgence lors de traumatologie sont préconisées : glace, repos, élévation, compression (GREC). Même s'il apparaît de bon aloi de continuer à préconiser leur emploi, aucune étude scientifique n'a pu démontrer à ce jour l'intérêt de l'application de ces mesures les unes après les autres (121).

Concernant les fractures, les PG jouent un rôle important en homéostasie osseuse. Elles stimulent à la fois la résorption osseuse en augmentant le nombre et l'activité des ostéoclastes et la formation osseuse en augmentant la réplication et la différenciation des ostéoblastes (122). Différentes études suggèrent des effets délétères des AINS, variant selon le type et la durée de prescription de l'AINS. Un retard de consolidation osseuse a été régulièrement décrit chez des patients sous AINS, il convient de les éviter en tout cas durant la première semaine après une fracture (121, 123, 124).

Concernant les lésions tendineuses, une méta-analyse récente a identifié 37 études cliniques randomisées contrôlées et revues systématiques : seule la douleur à court terme est parfois réduite pour certaines localisations (épaule en particulier). Il n'y a aucun bénéfice à plus long terme et le risque d'effets indésirables augmente avec la durée du traitement. **(125)**.

Concernant les lésions ligamentaires, lors de l'utilisation de l'ibuprofène 2400mg/j pendant 7 à 10 jours par rapport au placebo, on note une diminution précoce de la douleur et de la tuméfaction, une amélioration des amplitudes articulaires de la cheville et une mise en charge plus rapide **(126)**.

Même si ces différentes études ne sont pas de grande qualité, on peut voir que les bénéfices attendus sont faibles, surtout chez les sujets âgés. Il convient donc de se poser des questions sur les bénéfices et risques du traitement par AINS dans ces indications.

Les douleurs liées aux rhumatismes mécaniques d'ordre chronique représentent une des principales indications retenues soit **28% des prescriptions**. Cette grande fréquence de prescription pour ce type de pathologie est retrouvée dans d'autres études (127)

Il est recommandé de prescrire du paracétamol en première intention à dose efficace et envisager de prescrire un AINS seulement en 2^{ème} intention.

Le recours assez facile aux AINS peut être expliqué dans notre étude par la nécessité de gérer des situations d'échecs thérapeutiques ou des situations douloureuses aiguës comme les poussées d'arthrose qui justifient un traitement par AINS, comme cité plus haut.

Pincus et al (128), ont montré dans un essai randomisé en double aveugle que les patients ont une préférence pour les AINS par rapport au paracétamol, notamment pour les poussées d'arthrose. Dans cette étude, 227 patients souffrant d'arthrose (genou ou hanche) ont été traités par diclofénac 150 mg/j ou par le paracétamol 4g/j pendant 6 semaines puis inversement pendant les 6 semaines suivantes. Les résultats montrent une amélioration sur les échelles de la douleur (index « WOMAC » et échelle visuelle analogique de la douleur) supérieure pour le diclofénac ($p \leq 0,001$) et une préférence des patients pour le diclofénac dans 57% des cas, une préférence pour le paracétamol dans 21% des cas.

Zhang et al. (129) dans une méta-analyse d'essais randomisés contrôlés ont recherché l'efficacité du paracétamol dans le traitement de l'arthrose. Ils montrent que le paracétamol est certes efficace pour soulager la douleur, mais moins que les AINS. La réponse clinique est également supérieure pour les AINS.

Concernant les pathologies ORL, d'après les recommandations de bonne pratique «antibiothérapie par voie générale en pratique courante dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant » de Novembre (130), les AINS à dose anti-inflammatoire ne sont pas indiqués dans la rhinopharyngite, non recommandés dans l'otite moyenne aiguë en dehors de l'ibuprofène (à dose antalgique), leur utilité n'est pas démontrée dans la sinusite aiguë et aucune donnée permettant d'établir un intérêt des AINS dans l'angine. Des études récentes témoignent d'un risque majoré de cellulite ou de phlegmon péri-amygdalien dans le traitement des angines.

Dans notre étude qualitative, on trouve que les indications pour lesquelles les AINS sont prescrits sont hétérogènes, variant d'un praticien à un autre. Mais ils citent en premier lieu leur utilisation en traumatologie et dans le cadre de douleurs d'ordre chronique comme dans les lombalgies ou l'arthrose. **Les médecins les utilisent pour de nombreuses indications diverses et variées, en premier lieu car ils pensent qu'ils ont une bonne activité antalgique.**

« Surtout pour leur action antalgique ou antiinflammatoire. Je les utilise beaucoup pour les lombalgies, les sciatalgies, ..., en cas d'arthrose, surtout pour le genou. Sinon en traumatologie, ..., en particulier quand c'est bien gonflé...Autrement, parfois pour les mal de gorge et autres causes ORL comme l'otalgie etc. » (médecin 1)

« Je les utilise pour les mêmes raisons quel que soit l'âge, surtout pour douleurs rhumatologiques aiguës ou chroniques et beaucoup en traumatologie..... aussi pour les coliques néphrétiques et dans certains cas de céphalées type migraine très régulièrement ..., aussi assez régulièrement pour les douleurs dentaires » (Médecin 2)

- Choix des AINS :

Dans notre étude, les AINS les plus fréquemment prescrits sont **le Kétoprofène (37% des cas), le Diclofénac (22%), le Naproxène sodique (10%) et les Coxibs (8,5 des cas).**

Le Kétoprofène, le Diclofenac et le Piroxam représentent les AINS « classiques » les plus fréquemment prescrit dans les études (127).

On constate que **la prescription de Coxib** est limitée dans notre étude à **8,5% des prescriptions.**

Dans l'étude CADEUS (131), une étude de cohorte qui a étudié entre Août 2013 et Juin 2004 parmi les assurés de la CNAM-TS (Caisse Nationale d'Assurance Maladie des Travailleurs Salariés) les prescriptions d'AINS classiques ou Coxibs chez les sujets de plus de 20 ans, 50,7% des patients avaient une prescription de Coxib (25,4% de Célécoxib et 25,3% de Rofécoxib). Il est important de noter que cette étude a eu lieu entre août 2003 et juin 2004, soit avant le retrait mondial du Rofécoxib fin septembre 2004 (125). Des études postérieures montrent une diminution importante de la prescription de Célécoxib (132)

Dans l'étude espagnole de Sicras-Mainar (118), parmi les 7911 prescriptions d'AINS on trouvait par ordre de fréquence l'ibuprofène (43,7%), le Diclofenac (13,2%), l'Acéclofenac (10,3%) et le Ketoprofène (10%).

Il existe une différence importante de prescription d'ibuprofène comparé à notre étude (43,7% versus 5% dans notre étude). Ceci peut être expliqué par la taille faible de notre échantillon ainsi que la possibilité de délivrer de l'ibuprofène sans ordonnance dans les pharmacies françaises.

Dans notre étude qualitative, Les AINS les plus fréquemment cités sont dans l'ordre le Biprofenid, le Profenid, le Voltarène et plus rarement l'Apranax ou le Surgam.

La plupart déclarent les **prescrire plutôt par habitude de prescription**, car ils **pensent mieux les connaître, et qu'ils ont un meilleur recul sur leur efficacité ou leurs effets indésirables.**

« ... par habitude, donc comment dire, j'ai un meilleur recul. Et ça semble marcher, sans poser de gros soucis » (médecin 1)

« J'utilise souvent biprofenid, voltarene et de temps en temps l'apranax. Après ça dépend, au cas par cas ... Le Celebrex ? Quasiment jamais. Seulement chez les patients chez lesquels ça marche bien... Je dirais par habitude de prescription, et d'après mes connaissances ce sont des AINS à utiliser en 1^{ère} intention. » (médecin2)

« Très souvent, je prescris profenid ou biprofenid, voltarène. Sinon parfois du celebrex ou naproxen. Du Nexen ? Oui, ça arrive. Parce que c'est les médicaments que j'ai l'habitude de prescrire. Pour moi c'est souvent efficace dans les cas où je les utilise » (médecin 3)

- Importance de la recherche d'une automédication antérieure :

Dans notre étude qualitative, la plupart des médecins affirment chercher une automédication antérieure avant toute prescription d'AINS.

Il est important que le patient soit mis au courant des traitements prescrits, avec une information claire, simple et intelligible. Cela peut faciliter la communication avec d'autres professionnels de santé et limiter l'exposition des patients à une prescription d'un AINS redondante ou à des médicaments à risque d'interaction.

Dans une enquête réalisée par l'Assurance maladie auprès des chirurgiens-dentistes et stomatologues des Pays de la Loire, il a été identifié une méconnaissance par les praticiens des traitements prescrits antérieurement. Cette méconnaissance a eu pour

conséquence : la prescription de 2 AINS par 2 prescripteurs différents, qui expliquaient 80% des associations médicamenteuses déconseillées retrouvées dans la population étudiée. Les professionnels de la santé ont la responsabilité de mener un interrogatoire de qualité pour prodiguer des soins optimaux et sécuriser leurs prescriptions, mais une information de qualité des patients permet de les impliquer davantage dans la gestion de leur santé et ainsi une réduction des risques potentiels (156).

Dans **notre étude qualitative**, tous les médecins affirment **rechercher une automédication antérieure**, qui peut **modifier le choix de leur prescription à la fin de la consultation**. Ils affirment obtenir cette information au cours de l'interrogatoire du patient et/ou de l'entourage.

Certains soulignent que dans certains cas il est difficile de réaliser un interrogatoire de qualité à cause de différentes barrières telles que **la barrière linguistique ou des troubles de compréhension ou du langage**.

« Euh, oui systématiquement. Après ça dépend de la qualité de l'interrogatoire. Y a des personnes qui comprennent pas trop ou qui ne savent plus quel médicament ils ont pris, donc c'est pas forcément simple mais c'est important à chercher... Je sollicite parfois l'entourage soit pour traduire ou me montrer une ordonnance en cours » (médecin 1)

« Oui, toujours. En fonction de ce qu'il a déjà utilisé, on peut réfléchir, évaluer l'efficacité ou la tolérance au médicament déjà pris. Et surtout, je m'adapte pour savoir si je prescris tel ou tel traitement en complément...» (médecin 6)

- Posologie minimale efficace :

Dans « rappel sur les règles de bon usage des AINS » de Juillet 2013, l'ANSM recommande de prescrire les AINS pour d' « utiliser les AINS à la dose minimale efficace ».

Il a été démontré que plus la posologie des AINS est élevée plus le risque de complications digestives ou cardiovasculaires est important. Par exemple en 2006, l'agence européenne du médicament (EMA) a souligné ce point (133). En effet, la posologie journalière maximale du Kétoprofène sous sa forme Bi-profenid est ramenée à 200 mg dans les indications rhumatologiques avec une nouvelle forme galénique Biprofenid LP 100 au lieu du Biprofenid LP 150 (dont la commercialisation est arrêtée

depuis le 1^{er} juillet 2010). Cette décision fait suite à la réévaluation de l'EMA sur la sécurité cardio-vasculaire, gastro-intestinale et cutanée ainsi que du rapport bénéfice risque du Kétoprofène.

Dans **notre étude quantitative**, **seulement 46% des prescriptions d'AINS** sont à dose minimale efficace chez les patients de plus de 65 ans.

Par ailleurs, dans **notre étude qualitative**, peu de médecins affirment faire une **adaptation posologique** en fonction de l'indication pour laquelle ils la prescrivent. Ces mêmes médecins déclarent faire des ajustements posologique **en fonction du poids**, en **réduisant de moitié la posologie** qu'ils ont l'habitude d'utiliser.

« J'adapte la posologie surtout en fonction du poids. Si la personne âgée est trop maigre, ou a une insuffisance rénale faible, soit je réduis de moitié la dose, par exemple au lieu de profenid 100, je prescris du 50, sinon je réduis le nombre de prise... Si on prend l'exemple du profenid, au lieu de 3 prises, j'en prescris 2 » (médecin 5)

« Chez le sujet âgé, faut souvent réduire de moitié les doses des médicaments. Parce qu'ils perdent pas mal de masse maigre, ... je réduis les doses d'AINS. Après c'est au cas par cas, faut voir l'état de nutrition » (médecin 6)

L'AFFSAPS dans sa mise au point « prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé » de Juin 2005 rappelle « Quel que soit le profil de risque potentiel ou avéré des classes thérapeutiques utilisées, un bilan clinique et biologique minimal doit être réalisé régulièrement chez toute personne âgée poly-médiquée. Il comprend notamment au plan clinique, **la surveillance du poids** ».

Dans l'étude quantitative, **le poids est notifié que 34% des cas** (soit 52 patients).

Dans **l'étude qualitative**, peu affirment demander **systématiquement le poids de** leur patient, et essayer de peser fréquemment leurs patients si cela est possible. Ils mettent en évidence **une limite liée à l'état général du patient**, comme pour les patients grabataires, pour lesquels ils n'ont pas de moyen d'adapter d'effectuer une pesée. On remarquera que les médecins qui attachent de l'importance au poids, sont aussi ceux qui font des adaptations posologiques chez le sujet âgé.

« Même si on fait pas de suivi, il est important de peser les personnes âgées et les enfants. C'est surtout pour l'adaptation posologique. Le problème ici, c'est qu'il n'y a

pas de pèse personne pour les personnes à mobilité réduites. C'est super important surtout pour les patients grabataires envoyés par les maisons de retraite » (médecin 5)

« J'essaie au maximum de peser les patients, surtout âgés. Soit je leur demande leur dernier poids, s'ils ont maigris, soit je les pèse. La limite principale, c'est qu'il n'y a pas forcément de balance adaptée et aussi on est pressés par le temps » (médecin 6)

- Durée de prescription :

Concernant les durées de prescription des AINS, dans sa recommandation de 2013, l'ANSM rappelle qu'ils doivent être prescrits « pour la durée la plus courte possible », sans préciser de notion de temps et que « Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS.

La référence médicale opposable de 1996 de l'ANDEM propose une réévaluation clinique à 10 jours, en particulier dans les lombalgies, les lombosciatiques aiguës et les rhumatismes abarticulaires en poussée.

Dans notre étude quantitative, la **durée moyenne de prescription est de 10,1 jours**. La majeure partie des prescriptions sont **inférieures à 10 jours, de l'ordre de 68%**. Mais on peut signaler que dans 6% des cas, elle est comprise entre 15 et 30 jours, sans notion de réévaluation programmée.

En comparaison, dans l'étude réalisée en Côte d'Or (1), il y avait également une majorité de prescriptions de moins de 8 jours (66%) et 6% des prescriptions avaient une durée supérieure à 28 jours. Ces durées n'étaient pas corrélées aux motifs de prescription.

Dans l'étude qualitative, Tous les médecins déclarent prescrire **des AINS pour des périodes courtes**, inférieures à une dix jours environ, mais certains estiment qu'ils sont dans la nécessité de prescrire pour des périodes plus longues comme dans les maladies rhumatologiques.

« En général, je les prescris de 5 à 10 jours, et très rarement pour des périodes plus longues » (médecin 2)

« Très souvent, je les prescris pour des périodes courtes, maximum 7 jours. Au-delà, il faut réévaluer » (médecin 3)

- Respect des contre-indications :

Les contre-indications absolues **ne sont pas respectées** dans **8,5%** des cas (soit chez 13 patients), pour information elles sont représentées par : **6 prescriptions de diclofenac** chez un patient ayant une **cardiopathie ischémique**, **2 prescriptions de diclofénac** chez des patients ayant eu un **AVC ischémique**, **2 prescriptions** chez des patients ayant une **Insuffisance cardiaque sévère**, **1** prescription d'**Arcoxia** chez un patient ayant une **HTA non contrôlée**, **1** prescription de **Naproxene** chez un patient avec un antécédent **d'insuffisance cardiaque sévère**, **1** prescription de **Celebrex** chez un patient souffrant d'**AOMI**.

L'objectif à atteindre pour un critère d'une telle importance devrait être de 100%.

Dans l'étude qualitative, le **niveau de connaissance sur les contre-indications (CI) est hétérogène hormis** pour l'**allergie**. Concernant les **contre-indications digestives et rénales**, pour l'ensemble des médecins interrogés évoquent les contre-indications mais ont des **connaissances imparfaites**. Très peu évoquent les contre-indications d'ordre cardiovasculaire avec notamment l'insuffisance cardiaque.

On remarque que la plupart des contre-indications sont en rapport avec le Diclofénac utilisé chez des patients ayant des antécédents d'évènements cardiovasculaires tels que la cardiopathie ischémique, l'AVC ischémique ou l'AOMI.

Dans notre étude qualitative, seuls 3 médecins connaissent les **contre-indications spécifiques au Celebrex** mais **seulement 1 seul connaît celles en rapport avec le Diclofénac** à savoir l'IDM, l'AVC ischémique et l'AOMI.

« Pour le celebrex, c'est contre-indiqué en cas d'infarctus, d'AVC ischémique et je crois en cas d'AOMI...Pour le diclofenac, d'après ce que je sais, c'est pareil que les autres AINS » (médecin 4)

« pour le Celebrex, ... on s'est rendu compte qu'il provoquait des évènements cardiovasculaires graves comme des infarctus du myocarde, des AVC ischémiques etc ... J'ai appris il y a quelques mois que le diclofenac aussi était contre-indiqué chez les

patients avec des antécédents cardiovasculaires. Depuis j'évite de les prescrire chez les patients avec des facteurs de risque cardiovasculaire ou chez les personnes âgées » (médecin 5)

« Je sais que les coxibs ont ce type de risque, mais je crois qu'on ne l'a pas constaté pour les autres AINS » (médecin 6)

Il est primordial de donner une information de qualité aux praticiens afin de les sensibiliser au respect des contre-indications de ces molécules, surtout que le Diclofénac en particulier est l'une des molécules les plus prescrites.

Nous n'avons pas trouvé d'études récentes évaluant le respect des contre-indications spécifiques au Diclofénac ou au Celebrex.

3. DISCUSSION sur les résultats de la grille de recueil de données :

- Gestion du risque digestif :

Nous avons vu que l'utilisation d'AINS pouvait induire des effets indésirables digestifs (nausées/vomissements, dyspepsie, gastrite, ulcère...), en particulier chez sujet âgé.

L'ANDEM recommande d'évaluer le risque digestif en recherchant des antécédents d'ulcère gastro duodéal, d'hémorragie digestive et de perforation digestive avant d'initier un traitement par AINS.

Une étude irlandaise (134) réalisée sur 277 patients, suggère que presque 1/3 des patients de plus de 65 ans ayant eu un ulcère gastrique, n'ont eu aucun symptôme. Ces ulcères ont été découverts de manière fortuite. Cela requiert notre vigilance même en l'absence de symptômes digestifs.

Ces effets indésirables représentent 7,5% des effets indésirables médicamenteux déclarés aux centres de pharmacovigilance.

Dans une étude incluant plus de 8000 patients, réalisée par des rhumatologues, on trouve que les symptômes digestifs hauts (RGO, épi gastralgies), touchent plus d'un tiers des patients sous AINS. Ces symptômes provoquent un arrêt définitif du traitement dans 10% des cas et à un impact, au moins modéré, sur les actes de la vie quotidienne (135).

Dans notre étude quantitative, nous avons décidé d'évaluer ce risque en se basant sur des critères recherchant la présence ou l'absence d'ulcère gastroduodéal, d'hémorragie digestive ou de perforation digestive.

Après combinaison des critères de présence et d'absence de l'antécédent, nous trouvons la recherche **d'ulcères gastroduodéaux dans 40% des cas, d'hémorragie digestive dans 16% des cas et de perforation digestive dans 6% des cas.**

Paradoxalement, on trouve une prescription d'IPP dans 97% des cas.

Dans notre étude qualitative, tous les médecins déclarent rechercher ces antécédents, les citent aisément dans les contre-indications des AINS et dans leurs effets secondaires.

La différence obtenue peut être expliquée par le fait que les dossiers médicaux ne sont pas forcément remplis de manière optimale, ce qui peut expliquer le faible taux de données recueillies.

- Prescription d'IPP :

Par ailleurs, la Haute Autorité de Santé rappelle en Juin 2009, dans sa recommandation de bonne pratique concernant la prescription d'un inhibiteur de la pompe à protons chez les adultes : « la prévention des lésions gastroduodéales dues aux AINS concerne les sujets à risque : patients de plus de 65 ans, ou ayant des antécédents d'ulcère gastroduodéal, ou traités par antiagrégant plaquettaire, anticoagulant ou corticoïde ». Elle rappelle également que « cette prévention doit être arrêtée en même temps que le traitement par AINS »

Dans notre étude, 97% des patients de plus de 65 ans ont reçu une prescription d'IPP. Nous obtenons un très bon résultat pour ce critère y compris lorsqu'on le compare aux résultats obtenus dans d'autres études :

- Dans une étude observationnelle de médecins généralistes en France, la proportion de co-prescriptions d'AINS et d'IPP était de 29,5% et était justifiée pour 78,3% des patients (136).
- Dans une autre étude réalisée dans les Pays de la Loire, montre une protection gastrique associée aux AINS classiques, d'environ 30,5% après 65 ans (17)

Par contre, dans notre **étude qualitative**, on met en évidence que la majorité des médecins ne connaissent pas ou peu les recommandations liées à la prescription d'IPP associée à celles des AINS. Les autres déclarent prescrire systématiquement un IPP lors de la prescription d'un AINS, quel que soit l'âge du patient ou la durée de la prescription mais aussi en fonction d'antécédents de dyspepsie ou de RGO.

« Très souvent. Je les prescris s'il y a un antécédent d'ulcère ou d'hémorragie digestive et toujours chez les plus de 65 ans » (médecin 4)

« J'en prescris toujours chez les plus de 65 ans. Mais d'après mes connaissances, ça a des indications précises, comme chez le plus de 65 ans, ou en cas d'antécédent d'ulcère ou hémorragie digestive » (médecin 5)

Les autres déclarent prescrire systématiquement un IPP lors de la prescription d'un AINS, quel que soit l'âge du patient ou la durée de la prescription mais aussi en fonction d'antécédents de dyspepsie ou de RGO.

« Toutes mes prescriptions d'AINS sont accompagnées d'un protecteur gastrique, surtout si le patient me rapporte de la dyspepsie ou d'autres symptômes similaires comme le reflux » (médecin3)

On trouve ce comportement de prescription dans d'autres études :

- Une étude observationnelle transversale réalisée auprès de 470 rhumatologues (127) entre septembre 2004 et 2005 montre que les autres facteurs de risque perçus comme justifiant la co-prescription d'un IPP sont la dyspepsie (50,4%), les antécédents de RGO (19,7%), la consommation de tabac (13,5%).
- Dans une autre étude ciblant les généralistes, les facteurs retenus pour la co-prescription sont un antécédent de mauvaise tolérance ou de signes digestifs modérés, et une prescription chronique d'AINS (136).

- Gestion du risque rénal :

Les AINS peuvent entraîner une diminution du flux sanguin rénal et de la filtration glomérulaire, donc un risque d'insuffisance rénale fonctionnelle, principalement en cas d'hypo perfusion rénale.

L'ANSM stipule dans « rappel des règles de bon usage des AINS » que : « d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques. Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémique), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique ».

Aux Etats-Unis, on estime que les AINS sont responsables de 7% des cas d'insuffisance rénale aiguë (IRA) et de 15% des IRA d'origine médicamenteuse (137).

Dans notre étude quantitative, on met en évidence **un résultat de 40% pour la recherche d'un antécédent d'insuffisance rénale** aiguë ou chronique mais une **créatinémie récente n'est signalée que pour 26% des patients** (soit 40 patients).

Dans notre étude qualitative, la notion de risque rénal apparaît clairement mais rares sont ceux qui cherchent les maladies à risque rénal du patient, s'intéressent vraiment à la créatinémie du patient ou aux médicaments à risque rénal, on peut donc s'interroger sur **la qualité de l'évaluation du risque rénal**

« C'est toxique pour le rein, donc faut faire attention à la créatinine, aux antécédents du patient et les médicaments qu'il prend... déjà s'il est suivi pour une insuffisance rénale, s'il a déjà eu une insuffisance rénale aiguë. Après faut chercher des maladies qui peuvent avoir des complications rénales comme le diabète ou l'hypertension, c'est pour ça qu'une créatinine antérieure peut être utile. Pour les médicaments, je dirais surtout les diurétiques et les IEC » (médecin 4)

« C'est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère je crois, mais j'évite dans tous les cas en cas d'insuffisance rénale » (médecin 5)

Nos résultats sont inférieurs à ceux d'une étude effectuée par l'Union Régionale des Caisses d'Assurance Maladie (URCAM) de la Région Aquitaine entre le 1^{er} mai et le 30 juin 2003. Parmi ces patients, 42% avaient bénéficié d'un dosage de la créatinémie dans les 5 mois précédent la prescription (138). On peut tout de même préciser que nous n'avons retenus que les créatinémies datant moins de 3 mois.

La prise en compte d'un traitement par IEC/ARAI ou diurétique lors de l'évaluation du risque rénal en médecine générale avant prescription d'un AINS n'a été analysée explicitement dans aucune étude à notre connaissance. En revanche, une thèse réalisée en 2010 à Grenoble, analysant les pratiques professionnelles avec audit

clinique ciblé sur la prescription d'AINS dans un Centre hospitalier, a mis en évidence que le traitement à risque rénal (IEC, ARAlI, diurétiques) étaient renseignés correctement dans le dossier de soins et médical (on suppose qu'ils ont été pris en compte lors de la prescription) dans seulement 29,4% des cas (139).

Par ailleurs, on trouve **un traitement par IEC ou ARAlI ou diurétique** chez **43,5% des patients**.

Paradoxalement, dans **notre étude qualitative**, tous sont d'avis qu'il faut les **associer avec précaution** du fait de la survenue d'insuffisance rénale. Seuls 3 médecins affirment que cette association peut engendrer une **résistance au traitement antihypertenseur, avec un risque d'hyperkaliémie**.

« Ça peut donner de l'insuffisance rénal » (médecin 1)

« En général, on évite... Ca favorise l'insuffisance rénale, parfois donner des hyperkaliémies, et ça peut diminuer l'effet antihypertenseur des médicaments » (médecin 2)

« J'essaie d'éviter de les associer mais c'est pas évident. Beaucoup de patients âgées sont sous traitements antihypertenseurs, avec fréquemment des associations de diurétique/IEC ou diurétiques/ARAlI. C'est au cas par cas. Ça peut engendrer d'abord une résistance au traitement pour la tension et surtout favoriser l'insuffisance rénale ou des hyperkaliémies » (médecin 5)

Il faut éviter de prescrire une triple association AINS/IEC/diurétique. En effet, dans l'étude de Lapi et al. (140) de 2012, il a été montré qu'une association de 3 thérapies incluant un diurétique avec un IEC ou ARAlI et un AINS était associé à une augmentation du risque d'insuffisance rénale aiguë de 31% et que ce risque était plus important en début de traitement (dans les 30 premiers jours de traitement). Ceci montre que contrairement à ce que semble penser certains médecins, le risque est plus important en début de traitement. Les doubles associations sont aussi à risque, il convient de bien surveiller la fonction rénale.

- Connaissance du risque d'hyperkaliémie :

Dans notre **étude qualitative**, seul un médecin connaît le risque d'hyperkaliémie en cas d'association entre IEC/ARA II et AINS.

« Ça peut engendrer d'abord... surtout favoriser l'insuffisance rénale ou des hyperkaliémies » (médecin 5)

Une étude transversale théorique sur un échantillon de 1072 médecins généralistes français (141) a été réalisée en 1996 pour évaluer leurs connaissances et pratiques de prescription et de surveillance lors d'un traitement par AINS. Les résultats suggèrent une connaissance imparfaite de la pharmacologie élémentaire.

- Gestion du risque cardiovasculaire :

L'ANSM stipule en Juillet 2013 dans « rappel des règles de bon usage des AINS » qu'il faut évaluer le risque cardiovasculaire avant une prescription d'AINS, en particulier le risque de rétention hydro sodée et le risque de thrombose artériel. Pour la rétention hydro sodée, il est important de rechercher des antécédents d'HTA, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche et d'œdèmes. Pour le risque de thrombose artériel, il est nécessaire de chercher des facteurs de risque cardiovasculaires, une HTA non contrôlée, une cardiopathie ischémique avérée, un accident vasculaire cérébral ischémique (AVC), une artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI), et une insuffisance cardiaque congestive.

Comme nous l'avons vu en première partie, de nombreuses études suggèrent que les AINS augmentent le risque de thrombose artérielle, surtout en cas de prise prolongée ou d'usages à fortes doses. Les études réalisées concernent surtout les coxibs qui sont contre-indiqués en cas de pathologie thrombotique avérée (cardiopathie ischémique, AVC ischémique ou AOMI). De récentes études suggèrent que ce risque existe aussi pour les AINS classiques, en particulier pour le Diclofenac qui lui aussi a les mêmes contre-indications spécifiques que les coxibs (45,62).

Chaussade S (142) rappelle que la surmortalité imputée aux AINS, en cas d'usage inférieur à 3 mois, est surtout présente chez les patients à haut risque cardiovasculaire. Ce dernier utilise l'étude SCORE (143) qui donne une estimation du risque de mortalité

cardiovasculaire à 10 ans en fonction du nombre de facteurs de risque cardiovasculaires. Mais elle n'est applicable que chez les patients âgés de 40 à 65 ans, par conséquent sans signification pour notre population étudiée.

Dans notre **étude quantitative**, nous avons décidé de combiner les résultats obtenus pour la présence et l'absence des antécédents suivants : cardiopathie ischémique, AVC ischémique, AOMI, insuffisance cardiaque.

La recherche **d'insuffisance cardiaque** n'est faite que pour **28%** des patients, la recherche de **cardiopathie ischémique** n'est faite que dans **4%** des cas, la recherche **d'AVC ischémique** dans **7%** des cas, et celle **d'AOMI pour 3%** des patients.

Ces faibles résultats peuvent être expliqués par l'absence de données reportées dans le dossier médical ou par le manque de connaissances des praticiens sur l'importance de l'évaluation du risque cardiovasculaire avant toute prescription d'AINS.

Ce manque de connaissance sur les effets indésirables cardiovasculaires est mis en évidence dans notre **étude qualitative**, **seuls 2 médecins** évoquent le **risque de décompensation cardiaque** avec une insuffisance cardiaque congestive.

« Comme je disais, ça favorise les poussées d'insuffisance cardiaque » (médecin 4)

« Sinon chez les patients avec une insuffisance cardiaque, ça peut être le facteur déclenchant de poussée d'insuffisance cardiaque, avec une prise de poids, des œdèmes ou une dyspnée » (médecin 5)

Par ailleurs, on trouve que plus **de 53% des patients de plus de 65 ans**, ont au moins un **facteur de risque cardiovasculaire**. On peut considérer que la population de patients étudiée est à risque cardiovasculaire. Ce meilleur chiffre peut être expliqué par le fait qu'il existe une « zone spéciale » dans le dossier médical consacrée à la recherche de facteurs cardiovasculaires et qui était la plupart du temps remplie de façon adaptée.

Dans notre **étude qualitative**, rares sont les médecins qui connaissent **les effets indésirables cardiovasculaires des AINS**. Ce faible niveau de connaissance peut expliquer le non-respect des contre-indications retrouvées plus haut, en particulier pour le diclofénac et le celebrex qui sont prescrits assez fréquemment. **Seuls 2 médecins** parlent de **risque d'évènement cardiovasculaires athéromateux** mais en précisant

qu'ils surviendraient pour des **durées de prescription longues** et surtout chez des **sujets à risque**.

« Comme on a vu, ça peut avoir une toxicité cardiovasculaire, mais plutôt en cas d'usage prolongé, ou chez des patients avec un risque cardiovasculaire, donc faut prendre en compte les facteurs de risque cardiovasculaires » (médecin 5)

Moi : *« Les AINS favorisent-ils la survenue de thromboses artérielles, comme la survenue d'infarctus du myocarde, des AVC ischémiques ... ? » « Je sais que les coxibs ont ce type de risque, mais je crois qu'on ne l'a pas constaté pour les autres AINS » (médecin 6)*

Il nous paraît donc primordial de sensibiliser les praticiens sur les risques cardiovasculaires des AINS, pour les informer sur les contre-indications, les risques potentiels et sur les mesures de surveillance à donner aux patients.

En comparaison, on trouve des résultats plutôt similaires dans d'autres études concernant le risque cardiovasculaire :

L'étude CADEUS (131), on retrouve 50% de patients à risque cardiovasculaires ayant reçu un Coxib et 25% ayant reçu un AINS classique.

Une étude Canadienne (144) cas contrôle (Coxibs et AINS Classique pleine dose versus AINS classique demi-dose) a analysé les prescriptions d'AINS sur l'année 2000, en s'appuyant sur des données provenant de la Régie de l'assurance maladie du Québec. Parmi les 80514 patients, 73% étaient âgés de plus de 55 ans. 48% des patients sous AINS classiques avaient un antécédent cardiovasculaire contre 65% des patients sous Coxib.

Les différences concernant les coxibs peuvent être expliquées par le fait qu'ils sont moins prescrits actuellement comparé aux périodes de réalisation des études citées.

- Surveillance de la Tension artérielle :

L'ANSM stipule dans « rappel sur les règles de bon usage des AINS » de Juillet 2013 que le risque de rétention hydro sodée doit être particulièrement pris en compte chez les patients avec un antécédent d'HTA et que « L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS et est

donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée ».

Dans notre étude quantitative, on remarque que **la tension artérielle n'est pas signalée dans 42%** des cas, ce qui est préoccupant. Par ailleurs, il y a une prescription d'un AINS **chez 11% de patients qui ont une HTA non contrôlée**. On trouve **une prescription d'Etoricoxib** chez un patient avec une HTA non contrôlée qui est **une contre-indication**.

Dans notre étude qualitative, peu de médecins soulignent le risque d'augmentation de la tension artérielle par les AINS ou une résistance aux traitements antihypertenseurs chez les patients traités, comme on l'a vu plus haut. **Aucun ne signale la contre-indication spécifique à l'Etoricoxib**.

Il sera donc important de sensibiliser les praticiens à ces différentes recommandations pour améliorer les pratiques et prescrire les AINS dans de meilleures conditions de sécurité pour le patient.

- Intérêt de programmer une surveillance de la tension artérielle adaptée :

Il existe différentes modalités de surveillance de la tension artérielle qui ont été validés par le NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence) en 2011 (145). Les différentes options proposées sont soit un enregistrement ambulatoire de la tension artérielle en mesurant toutes les demi-heures la TA, durant une journée en période de réveil, soit plusieurs prises de TA par auto-mesure à domicile. L'auto-mesure consiste à mesurer 2 fois la TA le matin à 1 minute d'intervalle et 2 fois le soir, pendant 4 à 7 jours. Le NICE propose de mettre en œuvre ces mesures dès que la pression artérielle est d'au moins 140/90 mm Hg en consultation médicale.

On peut préciser que l'auto-mesure peut avoir un avantage non négligeable : celui de faire disparaître l'effet blouse blanche. Une méta-analyse de 18 essais randomisés, chez 2714 patients hypertendus, a comparé un suivi par auto-mesure versus un suivi en cabinet médical (146). En fin de suivi, la proportion de patients ayant une TA en dehors des objectifs a été similaire. On peut préciser que l'incidence d'éventuels accidents cardio-vasculaires n'a pas été rapportée.

- Prise en compte des associations médicamenteuses à risque :

Pour 51% des cas, il existe une association médicamenteuse à risque.

Les associations médicamenteuses à risques les plus fréquentes sont dans l'ordre : **IEC/ARAII dans 30% des cas** (soit 47 patients), **co-prescription d'un AINS dans 24% des cas** (soit 37 patients), **diurétique** dans 18% des cas (soit 18 patients), **antiagrégant** dans **16% des cas**, **IRS dans 15% des cas** et enfin les moins fréquentes sont les **AVK dans 8% des cas et corticoïdes dans 3% des cas.**

Concernant l'association entre 2 AINS, elle est retrouvée dans 37 dossiers : **34 associations à un AINS local** (25 Diclofenac en gel et 9 Ketoprofène en gel) et 3 associations à un AINS Per Os. Il a été prouvé qu'il n'existait aucune utilité à associer 2 AINS, et que cette association conduisait à une majoration des effets indésirables des AINS. Dans notre étude, les praticiens sont dans l'ensemble d'accord pour dire qu'il faut éviter cette association mais certains estiment qu'une association à un AINS local peut être bénéfique dans certaines situations comme en cas d'œdème important.

Dans l'étude de l'Assurance maladie des Pays de la Loire (17), l'association de 2 AINS dans une même prescription est retrouvée chez 1,1% des patients sous AINS, mais il n'est pas précisé la voie d'administration du 2^{ème} AINS prescrit.

Dans notre **étude qualitative**, 3 médecins affirment **associer un traitement par voie locale** type Voltarène emulgel en cas de causes traumatologique, surtout si **l'œdème est important**. Les autres affirment qu'il faut absolument éviter cette association et qu'elle n'apporte **pas** de réel **bénéfice** mais favorise la **survenue d'effets indésirables** liés aux AINS.

« Ça m'arrive d'associer 2 AINS surtout avec les AINS en pommade ou gel, quand y a beaucoup d'œdème » (médecin 1)

« Ça ne sert à rien d'associer deux AINS, à part augmenter la toxicité... Rarement, mais ça peut arriver surtout si je trouve un œdème important, d'ajouter un AINS par voie locale » (médecin 2)

On retrouve **une association d'IEC/ARAII avec un AINS dans 30% des cas**, soit 47 patients. Un conseil d'hydratation n'a été communiqué que pour 28 patients dans ce groupe et une surveillance de la créatinémie a été prescrite que pour 13 patients. Cette association majore le risque d'insuffisance rénale aiguë et d'hyperkaliémie et peut entraîner une résistance au traitement antihypertenseur. En comparaison, dans l'étude de l'Assurance Maladie en Pays de la Loire (17), la surveillance de la fonction rénale est réalisée 64% des patients.

Pour l'association **AVK/AINS, elle est retrouvée dans 8% des cas** (soit 12 patients). Tous ces patients avaient une gastro protection mais nous n'avons pas cherché si une surveillance de l'INR a été prescrite. L'association d'un AINS et d'un AVK est déconseillée (contre-indiquée avec le piroxicam) et nécessite une surveillance stricte de l'INR. Cette association surexpose le patient à un risque hémorragique par deux mécanismes : d'une part en augmentant la fraction libre de l'AVK et d'autre part, l'anticoagulation aggrave le pronostic des accidents hémorragiques induits par les AINS (147).

Dans notre étude qualitative, tous sont d'avis qu'il faut les associer avec précaution ou même éviter systématiquement. Certains prescrivent un contrôle d'INR rapproché, sans être précis sur la fréquence de réalisation de l'INR. Ils évoquent tous **une majoration du risque de saignement** secondaire soit à un **surdosage en AVK** ou une **augmentation de l'INR**.

« Jamais les associer avec les AVK, c'est limite contre-indiqué... Parce que ça déséquilibre l'INR, ça peut faire saigner ou rendre le traitement anticoagulant inefficace... Ça m'arrive de prescrire un INR chez ceux qui prennent un AVK, mais ça reste exceptionnel » (médecin 1)

« Je ne les prescris jamais avec les AVK, car c'est contre-indiqué... Ca favorise un surdosage en AVK et majore le risque de saignement, déjà que c'est toxique pour les voies digestives, mieux vaut les éviter » (médecin 2)

« J'évite quand c'est possible. Ca augmente la concentration plasmatique de l'AVK, donc ça favorise le surdosage et par conséquent le risque d'hémorragies. Si je prescris un AINS dans ce cas, je fais un contrôle régulier de l'INR » (médecin 4)

Pour l'association **antiagrégant/AINS**, elle est retrouvée dans **16% des cas**. Toutes les prescriptions sont accompagnées d'une prescription de gastro protecteur. L'association aspirine faible dose et AINS majore le risque digestif d'un facteur 2 à 3 selon Lanas et al. (43).

Dans l'étude réalisée en Côte d'Or (1), 7,6% des prescriptions d'AINS étaient associés à un antiagrégant plaquettaire ou un anticoagulant.

Dans notre étude qualitative, tous sont d'avis qu'il faut les associer avec précaution, car il existe une majoration de la toxicité digestive, avec le risque d'ulcérations ou de saignement.

« Ça favorise le saignement...Digestif, comme dans les ulcères » (médecin 1)

« Ça dépend, mais mieux vaut éviter de les associer. Pour le risque d'ulcère et de saignement » (médecin 3)

« C'est au cas par cas. Mieux vaut éviter. Ça favorise la toxicité digestive, les ulcères, les saignements, les perforations » (médecin 4)

Pour l'association **ISRS/AINS**, elle est retrouvée dans **15% des cas**. Hormis 2 prescriptions, toutes sont accompagnées d'un gastro protecteur.

Mais dans **notre étude qualitative**, rare sont ceux qui considèrent qu'il faut **les associer avec précaution aux AINS**, ils affirment que cette association peut favoriser la survenue de **risque hémorragique**. Pour **les autres, il n'existe pas de risque particulier**.

« Personnellement j'évite. Parce que les antidépresseurs ont une toxicité digestive et favorise les saignements. Je ne sais pas si les AINS ont une interaction directe mais ça majore ce risque » (médecin 4)

« Il faut éviter de les associer avec les IRS. A cause du risque de saignement digestif ou d'ulcère » (médecin 5)

« Non, pas de précautions particulières avec les IRS » (médecin 1)

« Oui, je les associe. Je n'ai jamais été confronté à un problème. Vu que tu me pose la question, il doit y avoir un risque mais je ne le connais pas » (médecin 2)

Les ISRS sont associés à une majoration du risque digestif et en particulier en cas de prise concomitante d'AINS (148,149).

- Surveillance biologique :

Dans notre étude : prescription d'une biologie (comprenant au moins une créatinémie) **chez seulement 12% des cas.**

Par ailleurs, dans notre étude qualitative, la plupart des médecins affirment prescrire quasiment jamais un bilan biologique de contrôle ou au cas par cas, alors que dans cette population **plus de 43,5% des patients ont un traitement par IEC/ARAI ou diurétique** donc un risque rénal majoré.

La moitié des médecins interrogés déclare **ne jamais prescrire de surveillance biologique.**

« Non, rien d'autre » (médecin 1)

« Vu que j'en prescris pas, je peux pas répondre » (médecin 2)

Les autres affirment **prescrire une créatinémie et un ionogramme sanguin** chez les patients qu'ils considèrent à risque rénal.

« Ben, ionogramme et créatinine... Chez les patients qui ont un risque rénal, en cas d'insuffisance rénale ou s'il prend beaucoup de médicaments. Et chez les patients hospitalisés » (médecin 3)

« Je prescris une biologie en fonction de l'indication pour laquelle je l'ai prescrit, selon la durée du traitement, surtout si ça dépasse 14 jours, même si c'est très rare. Sinon, chez les patients qui ont un risque d'insuffisance rénale, comme les hypertendus, les diabétiques, en fonction des traitements qu'ils prennent, surtout si je n'ai pas une créatinémie récente » (médecin 5)

Peu d'études se sont focalisées sur les pratiques des médecins généralistes. L'étude de cohorte pharmaco-épidémiologique rétrospective de Fournier et al. (2), datant de janvier 2012, réalisée à partir des données de remboursement de l'assurance maladie avait pour but d'évaluer la proportion de créatinémie et de kaliémie réalisée chez les patients traités par IEC/ARAI ou diurétique et recevant une première prescription de

diurétique. Seulement **10,7% des patients avaient un contrôle de créatinémie et de la kaliémie**, alors que qu'environ **16% des patients avaient un contrôle de la créatinémie isolée**. On retrouve un résultat similaire.

Mais nos résultats sont nettement inférieurs à ceux obtenus, dans l'étude rétrospective menée dans les Pays de la Loire. Le taux de surveillance lors d'un traitement par AINS était de 61,8% pour les moins de 75 ans, et de 70,6% pour les 75 ans et plus (17).

Les recommandations de l'ANSM concernant le délai de réalisation de la biologie de contrôle et de son contenu ne sont pas suffisamment claires, on a donc fait une revue de la littérature pour essayer de répondre à cette question :

- Des néphrologues canadiens proposent un contrôle de la fonction rénale par la formule MDRD, 1 à 2 semaines après le début du traitement, à moins d'un changement de dose, qui impliquerait une nouvelle surveillance biologique. Les AINS doivent être arrêtés si la fonction rénale diminue de 20 à 25% (150).
- Des néphrologues et rhumatologues français ont proposé un schéma de surveillance par AINS (151) :
- Pour la prescription d'un AINS inférieur à 1 mois, un bilan pré-thérapeutique comprend la recherche de facteurs de risques. La surveillance du traitement chez les patients jugés à risque, implique un bilan clinique et biologique, après 2 à 3 semaines de traitement.
- Pour une prescription supérieure à 3 mois, le bilan pré-thérapeutique et la surveillance sont effectués et revus au moins tous les 3 mois.
- Dans l'étude de Fournier citée plus haut, le bilan biologique était considéré comme pertinent s'il était réalisé dans les 3 semaines suivant le début du traitement par AINS.

- Informations sur les effets indésirables :

L'ANSM stipule « dans rappel sur les règles de bon usage des AINS » qu'il est important de surveiller les effets secondaires digestifs et cardiovasculaires et d'être attentif aux éventuelles manifestations cutanées ou infectieuses.

Dans notre étude quantitative, nous avons retrouvé qu'une information sur les effets indésirables était communiquée dans 54% des patients, souvent incomplète.

Les **informations communiquées concernent** par ordre de fréquence : les **effets digestifs** (dans 43,5% des cas), les **manifestations cutanées** (dans 21% des cas), les **manifestations infectieuses (dans 18% des cas)** et enfin les **effets cardiovasculaires (dans 12% des cas)**. Les résultats sont mauvais en particulier pour les risques cardiovasculaires, surtout qu'ils peuvent être dangereux ou fatals.

Dans notre étude qualitative, nous avons mis en évidence que ces informations étaient étroitement corrélées aux connaissances des effets indésirables et des contre-indications relatifs aux AINS. Ces connaissances étant hétérogène au sein de la population des médecins hormis pour le risque digestif, les consignes de surveillance communiquées présentaient un résultat similaire.

De plus, on a mis en évidence que ces informations de surveillance étaient communiquées toujours de manière orale, en y associant si besoin les accompagnants des patients. L'absence d'information écrite était souvent expliquée par la limite de temps et la contrainte de réalisation.

« Oui, toujours. Je donne de mesures de surveillance selon les antécédents du patient et du risque potentiel. J'informe toujours qu'il faut consulter en cas de douleur abdominale ... d'œdème des membres inférieurs » (médecin 4)

« Toujours, c'est important, surtout chez les personnes âgées. Les mesures de surveillance sont plutôt d'ordre clinique. J'informe sur les effets indésirables et les motifs pour lesquels il ne faut hésiter à consulter rapidement... Je donne des explications orales, au patient ... » (médecin 5)

L'information des patients au sujet des effets indésirables des AINS nous paraît primordiale du fait du risque potentiel d'évènement indésirables fréquents, parfois grave voire mortels. Devant ces résultats insatisfaisants, nous nous sommes intéressés à différentes études évaluant les connaissances des patients :

- Flipo RM et Bertin P (152) font le constat en 2003 de la méconnaissance des effets indésirables digestifs graves par les patients. Ils recommandent d'informer le patient sur le risque de dyspepsie, effet indésirable le plus fréquent mais non prédictif d'un évènement indésirable plus grave. Le deuxième point concerne l'information du risque d'UGD et des complications rares mais potentiellement graves.

- L'étude de Fraenkel et al. (153) repose sur une enquête par questionnaire aux Etats-Unis conduite auprès de 100 patients ayant une gonarthrose et traités par AINS. 54% signalent qu'ils n'ont reçu aucune information sur les effets indésirables potentiels des AINS. Environ 10% des patients déclarent avoir été informés du risque d'ulcère gastroduodéal et d'hémorragie digestive, mais presque aucun patient évoque une éventuelle toxicité rénale.

- Enfin, dans l'étude Arthritis Action Group publiée par Woolf et al. en 2004 (154), reposant sur 5803 patients et 1483 médecins généralistes issus de 8 pays européens, il a été mis en évidence un déficit de connaissances chez 45 à 51% des patients Suédois, Irlandais, Allemands, Anglais et Français contre 19% des patients Espagnols. La majorité des praticiens considère que l'information doit porter sur les effets indésirables les plus fréquents (40 à 64% des praticiens selon le pays) soit dans notre cas le risque digestif et cutané.

Devant ces mauvais résultats concernant les connaissances des patients sur les effets indésirables des AINS, il nous semble utile de sensibiliser les praticiens aux différentes recommandations et de proposer une fiche de surveillance écrite à remettre à tous les patients de plus de 65 ans.

Aux Etats-Unis, une fiche d'information (155) proposée par la Food and Drug Administration à l'intention des patients existe déjà à ce sujet depuis 2005.

Prévention de l'automédication :

Dans sa mise au point « prévenir la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé » de Juin 2005, l'AFSSAPS stipule qu'il faut « Mettre en garde le patient contre l'auto-prescription de médicaments, et l'inciter à toujours prendre l'avis de son médecin ou de son pharmacien »

Nous avons vu dans la première partie que l'automédication était une pratique courante, en particulier chez les sujets âgés. Il est donc primordial de faire de la prévention avec cette population, surtout pour les AINS qui peuvent avoir des effets indésirables fréquents et potentiellement graves ou mortels.

Dans notre étude quantitative, la trace de la **prévention d'une automédication est retrouvée seulement pour 21% des cas.**

Dans l'étude qualitative, tous les médecins jugent que **la prévention de l'automédication avec des AINS est indispensable en particulier chez le sujet âgé.**

Certains précisent que les sujets âgés devraient toujours demander un avis médical avant toute consommation médicamenteuse ou pour tout motif médical.

« Oui, chez tous mes patients, mais surtout chez les plus de 65 ans. Je leur déconseille la prise sans avis médical d'anti-inflammatoires, y compris tout ce qui est ibuprofène ... qui sont en vente libre. Je leur explique qu'ils sont indiqués dans certaines situations et que parfois ils peuvent l'aggraver » (médecin 2)

« Oui, c'est très important de faire de la prévention. Je suis en général contre l'automédication, parce que ça nous arrive souvent de voir des effets indésirables ou des cas aggravés par la prise de médicaments sans avis médical. » (médecin 3)

Nous n'avons pas trouvé d'études évaluant la prévention de l'automédication faite par les médecins lors de la prescription d'AINS.

4. Actions d'amélioration mises en œuvre et Proposition de mesures d'améliorations :

- Dès la réalisation des questionnaires et obtention de l'accord de chaque participant, nous leurs avons remis différentes recommandations à savoir :

- « Rappel des règles de bon usage des AINS », ANSM, Juillet 2013

- « Prévention de la iatrogénie médicamenteuse chez le sujet âgé », Mise au point, AFSSAPS, Juin 2005.

- « Bon usage du médicament, les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'Adulte », HAS, Juin 2009.

Pour les participants intéressés, nous avons aussi remis la première partie de la thèse, que l'on peut considérer comme un appui justifiant les différentes recommandations.

Cette première étape a pour but d'informer les participants, leur apporter différentes données en complément de leurs connaissances sur la prescription des AINS, en particulier chez le sujet âgé. Cela avait un net intérêt car la majorité des participants ignoraient l'existence de telles recommandations et qu'ils jugeaient les recommandations comme importantes.

- Après l'obtention des résultats de l'étude qualitative et de l'étude quantitative, nous avons réuni les différents participants pour leur présenter les différents résultats obtenus, afin de créer des échanges sur les recommandations les moins respectées. Cette deuxième étape avait pour but de sensibiliser les participants aux différentes recommandations, en particulier les moins suivies.

On a ainsi pu échanger sur l'intérêt de prescrire des AINS selon les indications, pour inciter à une meilleure réflexion avant toute prescription d'AINS. Nous avons pu voir que les indications ORL ne justifient pas d'AINS, que l'on peut limiter la prescription d'AINS dans des situations traumatologiques, motif que l'on retrouvait le plus souvent.

Nous avons fait plusieurs incitations concernant les différents temps de la prescription :

1/ sur le plan digestif : - rechercher systématiquement une notion d'hémorragie digestive ou de perforation digestive,

- Prescrire systématiquement un IPP chez les plus de 65 ans.

2/ sur le plan rénal : - demander systématiquement une créatinémie récente, en cas d'absence la réaliser sur place (disponibilité d'un laboratoire),

- rechercher systématiquement un antécédent d'insuffisance rénale aigue ou chronique,

- rechercher systématiquement des médicaments à risque rénal, en particulier les diurétiques et les IEC/ARAII.

- En cas de risque rénal élevé, nous les avons incités à ne pas prescrire d'AINS.

- Dans le cas contraire, mettre en place des mesures adéquates, à savoir : prescrire une biologie de contrôle en fin de traitement, comprenant une créatinémie, un ionogramme sanguin au minimum, à réaliser au plus tard dans les 3 semaines et donner des conseils d'hydratation.

3/ **sur le plan cardiovasculaire** : - mesurer la tension artérielle chez tous les patients, et mettre en place des mesures de surveillance adaptée en cas de tension artérielle non contrôlée.

- Ne pas prescrire d'AINS chez les patients insuffisants cardiaques, hormis ceux qui ont un stade faible (NYHA1)

- Ne pas prescrire de Diclofenac ou de Coxibs chez les patients ayant un risque cardiovasculaire.

4/ **en cas de prescription d'AINS** : - Ne jamais associer 2 AINS, quel que soit la voie d'administration

- Prescrire à posologie diminuée de moitié dans un premier temps, en veillant à recueillir le poids de tous les patients.

- Prescrire un AINS systématiquement pour des périodes courtes, inférieures à 10 jours.

- Si prescription supérieure à 10 jours, programmer une consultation de contrôle pour réévaluation (sur place ou en orientant vers un autre confrère avec un courrier)

- En cas de prescription chez un patient sous AVK, programmer une surveillance de l'INR adaptée, et informer le patient sur le risque de surdosage et de risque de saignement.

5/ Proposition d'une **feuille de surveillance** écrite (**annexe 5**) à proposer aux patients ayant une prescription d'AINS, insistant sur les effets secondaires digestifs, cardiovasculaires et sur les manifestations infectieuses et cutanées. Ce fiche d'information écrite a pour but de compléter l'information orale pour éduquer les patients et/ou l'entourage à la consommation d'AINS, de faire de la prévention de l'automédication, et de donner des conseils de surveillance dont la tension artérielle et les manifestations infectieuses. Enfin, elle permet de conseiller une hydratation adaptée avec l'exposition de conduites à tenir devant d'éventuels effets indésirables.

6/ Incitation des praticiens à **se former** davantage et à rechercher les recommandations sur le site de l'HAS ou de l'ANSM.

7/ Incitation à **favoriser les échanges** au sein du service de consultations non programmées pendant des réunions mensuelles voire trimestrielle pour échanger autour de sujets précis, ayant fait l'objet de revue de la littérature.

5. Perspectives

- Mise en place d'alarmes dans les logiciels médicaux en cas de prescription d'AINS chez un sujet de plus de 65 ans
- Création de programme d'aide à la prescription d'AINS, basé sur les différentes recommandations, simple d'utilisation, avec une saisie rapide des données, donnant des conseils en fonction des données disponibles.
- Mettre en place des formations destinées à sensibiliser à la prescription des AINS. On peut signaler que les formations sur les AINS ne sont pas très fréquentes : sur les 2600 organismes de DPC (développement Professionnel Continu) géré par l'OPDC (Organisme Gestionnaire du Développement Professionnel Continu) on retrouve pour l'année 2015 seulement 3 formations : 2 formations « AINS, règles de bon usage » et 1 formation intitulée « mains et poignets douloureux ».
- Mettre en place un système de mailing efficace entre différents organismes tels que l'HAS, l'ANSM et les médecins pour une meilleure diffusion des recommandations ou données disponibles.

CONCLUSION

Les AINS représentent l'une des classes médicamenteuses les plus consommées en France et dans le monde, que ce soit sur prescription médicale ou en automédication. Ils présentent différentes propriétés telles que leur action antalgique et anti-inflammatoire surtout, qui explique pourquoi ils sont utilisés dans de nombreuses pathologies diverses et variées.

Malgré leurs bénéfices, ils présentent de nombreux effets indésirables en particulier, digestif, cutané, rénal et cardiovasculaires qui sont potentiellement graves et parfois mortels, en particuliers chez le sujet âgé.

Devant les risques iatrogéniques des AINS chez le sujet âgé, il nous a paru intéressant de réaliser un travail permettant d'évaluer la prescription d'AINS chez les sujets de plus de 65 ans.

Notre travail s'est déroulé en deux étapes. Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude qualitative basée sur des entretiens individuels avec les 6 médecins généralistes travaillant dans le service de consultations non programmées. Ce travail nous a ainsi permis d'évaluer leurs habitudes de prescriptions des AINS, leurs connaissances globales sur les AINS, leur rapport aux recommandations de bonne pratique et surtout permis d'obtenir leur adhésion à une évaluation de leurs pratiques basée sur une étude quantitative. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude quantitative rétrospective, à travers un audit clinique ciblé. Pour cela, nous avons élaboré une grille d'évaluation composée de 34 critères, basée sur différentes recommandations : « rappel sur les règles de bon usage des AINS » de l'ANDEM (2013), « prévention de la iatrogenèse médicamenteuse chez le sujet âgé » de l'AFSSAPS (2005) et « *Recommandations de bonne pratique : Les antisécétoires gastriques chez l'Adulte* » de l'AFSSAPS (2007).

Ainsi, nous avons comparé les prescriptions d'AINS chez 154 patients par rapport à notre grille d'évaluation, qui constituait une pratique optimale. Nous avons ainsi mis en évidence différents écarts entre les pratiques et les recommandations. Cela nous a permis de sensibiliser les différents praticiens aux recommandations suivies et de mettre en œuvre différentes actions d'améliorations dont la présentation d'une feuille de surveillance d'AINS à destination des patients. Dans notre étude, la prescription des AINS chez les sujets de plus de 65 ans était assez fréquente, avec un taux de

prescription de 10,5%, comparable à des données issues d'autres études (sur des échantillons plus grands).

Malgré les possibles difficultés à l'application de toutes les recommandations, notre but était avant tout de sensibiliser les praticiens à la problématique de la prescription des AINS chez le sujet âgé, en les incitant à une meilleure réflexion. Nous espérons que notre travail aboutira à une modification des pratiques dont l'objectif est l'amélioration de la qualité des soins et la diminution du risque iatrogène.

La formation médicale continue et l'évaluation des pratiques professionnelles ont été remplacées par le Développement Personnel Continu depuis la loi HPST du 21 Juillet 2009 qui regroupe les éléments suivant :

- Une réflexion critique personnelle sur sa pratique
- Une analyse systématique des savoirs mis en œuvre au quotidien (mettre en cohérence pratique et théorie)
- Une mise en perspective de problèmes individuels dans un contexte plus large, organisationnel et social.
- Une recherche et une mise en œuvre des ressources (formations ou autres...) nécessaires
- Une responsabilisation de chaque praticien (engagement dans une démarche d'autoévaluation).

Ainsi, notre travail permet, d'une part de mettre à disposition un outil d'évaluation de la prescription des AINS dans une structure de consultations spontanée, qui peut aussi être utilisée dans des services d'urgences et d'autres part l'intérêt d'un audit clinique pour cibler les points faibles dans notre pratique, sur lesquels il est possible de travailler et ainsi induire une amélioration de la qualité et de la sécurité des soins.

Titre : Evaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé

RESUME

Introduction : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus consommés dans le monde, utilisés dans de nombreuses indications. Mais ils présentent de nombreux effets indésirables potentiellement graves ou mortels et sont fréquemment incriminés dans la iatrogénèse médicamenteuse, en particulier chez le sujet âgé. Dans ce contexte, nous avons réalisé un travail pour évaluer la prescription des AINS chez les sujets âgés de plus de 65 ans, auprès de 6 médecins généralistes, exerçant dans une structure de consultations non programmées. Nos hypothèses étaient que les AINS étaient fréquemment prescrits chez les sujets de plus de 65 ans et que les prescriptions ne respectaient pas systématiquement les recommandations de bonne pratique.

Méthode : Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude qualitative basée sur les résultats d'entretiens individuels, réalisés à l'aide de questionnaires. Nous avons pour but de déterminer les habitudes de prescription d'AINS, les connaissances des médecins concernant les AINS, leur rapport aux recommandations et surtout obtenir leur adhésion pour la réalisation d'un audit clinique ciblé. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective en comparant les pratiques des médecins à 34 critères de notre grille d'évaluation, qui a été élaborée selon les différentes recommandations en vigueur. Notre étude quantitative a inclus au total 154 dossiers de sujets âgés de plus de 65 ans, qui ont reçu un AINS par voie générale dans la structure de consultation non programmée, du 1^{er} octobre au 31 décembre 2014.

Résultats : Dans notre étude qualitative, nous avons mis en évidence que les médecins prescrivent fréquemment des AINS, mais à une moindre mesure chez les sujets âgés pour des raisons de fragilité, de polymédication et de polypathologie. Leurs connaissances (effets indésirables, contre-indications, mesures de précautions à mettre en œuvre) concernant les AINS sont très hétérogènes, et la plupart n'avaient pas de connaissances des recommandations concernant la prescription des AINS et la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé.

Dans notre étude quantitative, plus de 10,5% des personnes âgées de plus de 65 ans ont reçu un AINS, avec un respect de l'AMM dans 72% des cas.

Nous avons mis en évidence de nombreux écarts entre la pratique et les référentiels, dont la plupart sont comparables aux données de la littérature, hormis pour le risque digestif, pour lequel le résultat est très bon.

Conclusion : Les recommandations de prescription des AINS semblent mal maîtrisées, ce qui nous a permis de proposer différents axes d'amélioration, au cours d'un débat avec les praticiens étudiés, avec notamment la présentation d'une feuille de surveillance à destination des patients.

Mots clés : Soins primaires, consultation non programmée, développement professionnel continu, AINS, iatrogénèse, audit clinique ciblé, sujet âgé.

Titre en Anglais : Non steroidal anti-inflammatory drugs prescribing patterns in elderly.

BIBLIOGRAPHIE

- 1: Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, Borithon_Kopp C. *Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing patterns in general practice: comparison of a general practitioner-based survey and a pharmacy-based survey in France*. *Pharmacoepidemiol Drug* 2001 Juillet; 10 (4): 329_338
- 2: Fournier JP, Lapeyre_Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J_C, Montastruc J_L, *Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study*. *PLoS ONE* 2012, 7 (3) e 34187
- 3: Wilcox CM, Cryer B, Triadafilopoulos G. *Patters of use public perception of over_the_counter part relieves: focus on non-steroidal anti-inflammatory drugs*. *J. Rheumatol* 2005; 32 (11):2218_24
- 4: Lapeyre_Mestre M, Grolleau S, Monstatruc JL. *Advance drug reaction associated with the use of NSAIDs. A case/non case analysis of spontaneous report from the French pharmacovigilance database 2002_2006*. *Funda clin Pharmacol* 2013; 27:223_3
- 5: Blower A.L, Brooks A., Fenn G.c, Hills A., Pearce M.Y, Monart S., Bardhan K.D. *Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAIDs use*. *Aliment Pharmacol Thu* 1997; 11:238_291
- 6: Pouyanne P., Haramburu F, Imbs L, Begaud B. for the French Pharmacovigilance centres (CRPV). *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study*. *BMJ* 2000; April 15: 1036
- 7: Lazarou J., Pomeran B.H, Corey P.N. *Incidence on adverse drug reactions in hospitalized patients*. *JAMA* 1998 April; 279 (15):1200_1205
- 8 : 2005 HAS. *Anti_ inflammatoires non stéroïdiens. Recommandations pour pratique clinique et références médicales* Concours Méd 1996 ; 118 (suppl.42) :41_56. <http://www.has.fr>
- 9 : Messer J., Reitman D., Sacks H.S, Smith B., Chalmers T.C. *Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic_ulcer disease*. *N Engl J med* 1983; 309: 21_24

- 10 : Pla A. *Bilan démographique 2007*. INSEE 2008.
<http://www.insee.fr/fr/fbc/ipweb/ip1170/ip1170.html>
- 11: Cour des comptes. *Rapport annuel au parlement sur la sécurité sociale*.2003
- 12: Bégaud B, Martin K, Fournier A, Haramburu F. *Does age increase the risk of adverse drug reactions?* Br J Clin Pharmacol 2002; 54:550_2
- 13: Bates DW, Boyle DL, Vardan Vliet MB, Schmidt J, Leape L. *Relationship between medication errors and adverse drug events*. J Gen Intern Med 1995; 10 (4): 199_205
- 14 : Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud_Vialle S, de Sarasqueta AM, Domecq S, et al. *Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude rationnelle*. Etudes et résultats.2005.
www.sante.gouv.fr/evenements_indesirables_graves_lies_aux_soins_observes_dans_les_etablissements_de_sante_premiers_resultats_d_une_etude_rationnelle.html
- 15 : Legrain S. *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé*.2003
http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf
- 16 : Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin J, Direst J, Ottman N, et al. *Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians prescribing: a systematic review*. PLoS Med 2010; 7 (10): 1000352
- 17 : Levy P, Fanello S, Pivelle J, Parot_Schinkel E, Le grand G, Schmidt JB, Lebopo. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens et risques iatrogènes potentiels : analyse des données de l'Assurance Maladie*, Rev Med Ass Maladie 2005 ; 36 (2) ; 153_61
- 18 : Menu D., Brun P., Descmidt P, Zanni J.L, Malbrant A.S, Tilmont C., Boquet T., Grisouard R., Bollotte D. ; Morin C., Binson Y. *Prescriptions des AINS en Bourgogne chez la personne âgée de plus de 70 ans*. Rev Prat (Paris) 2004 ; 18 (642) :248_252
- 19 : *La prescription d'anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients de plus de 65 ans en médecine générale. Etude qualitative autour de 3 focus groupes*. Thèse. Emilie Darnoux. Université Claude Bernard Lyon_1. 03/02/2014
- 20 : Derry S, Moore RA, Rabbie R. *Topical NSAIDs for chronic musculoskeletal pain in adults*. Cochrane Database of Systematic Reviews 2012, Issue 9. Art. No.: CD007400. DOI: 10.1002/14651858.CD007400.pub2

21 : COFER, Collège français des enseignants en rhumatologie. *Prescription et surveillance des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens*. Disponible sur <http://campus.cerimes.fr/rhumatologie/enseignement/rhumato25/site/html/2.html#2>

22: Mounier G, Guy C, Berthoux F, Beyens MN, Ratrema M, Ollagnier M. *Atteintes rénales graves au cours d'un traitement par anti-inflammatoires non stéroïdiens arylcarboxyliques : bilan d'une enquête nationale de pharmacovigilance. Severe renal events with Arylcarboxylic Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs: Results of Eight Years French National Survey*. *Thérapie*. 2006 ; 61 (3) :12.

23: Izzedine H, Launay-Vacher V, Deray G. *Complications rénales des anti-inflammatoires non stéroïdiens*. *Revue du rhumatisme*. 2004 ; 71 : S167-72.

24: Fourcade J. *Néphrologie, Désordres du potassium*, Fac Méd Montpellier-Nîmes. Disponible sur http://www.med.univ-montpl.fr/enseignement/cycle_2/MIC/Ressources_locales/Nephrologie/219potassium.pdf

25 : Morère J-F, Rainfray M. *Cancer du sujet âgé*. Springer ; 2007. 242 p.

26: Huerta C, Castellsague J, Carras-Lorenzo C, Garcia Rodriguez LA. *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs and Risk of ARF in the general population*. *Am J Kidney Dis* 2005; 45 : 53 1-9.

27 : Pérez Gutthann S, Garcia Rodriguez LA, Raiford DS, Duque Oliart A, Ris Romeu J. *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and the risk of hospitalization for acute renal failure*. *Am J Med*. 1991 May 17 ; 90 (5A) : 42S-47S

28 : Geffroy CE, Friocourt P. *Les anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les personnes âgées*. Disponible sur <http://www.chups.jussieu.fr/polys/capacites/capagerontodocs/docdeuxannee/0108PaAINS2003.pdf>

29: Rogulj D, Hauptfeld M, Iskra MS, Zorko V, Strasek M. *Extreme hyperkalaemia caused by concomitant use of a NSAID and an ace inhibitor in an elderly patient*. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2010 ; 61 (2) : 241-5.

- 30: Schneider V, Levesque LE, Zhang B, Hutchinson T, Brophy JM. *Association of selective and conventional nonsteroidal antiinflammatory drugs with acute renal failure: a population-based, nested case-control analysis*. Am J Epidemiol 2006; 164: 881-9.
- 31 : Sturmer T, Erb A, Keller F, Gunther K.P, Brenner H. *Determinants of impaired renal function with use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs : the importance of half-life and other medications*. Am J Med 2001;111:521-527.
- 32 : Chagnon A. *Toxicité rénale des AINS*. Concours Méd 200 : 124 (8) : 495-496
- 33: Bastaki SM, Wallace JL. *Pathogenesis of non steroidal anti-inflammatory drug gastropathy : clues to preventive therapy* . Can J. Gastroenterol. 1999 mars; 13(2) :123-7
- 34 : Larkai E.N, Lacey Smith J.L, Lidsky M.D, Graham D.Y. *Gastroduodenal mucosa and dyspeptic symptoms in arthritic patients during chronic nonsteroidal anti-inflammatory drug use*. Am J Gastroenterol 1987; 82 : 1153-8
- 35: Wolfe M.M, Lichtenstein D.R, Singh G. *Gastrointestinal toxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs*. The New Engl J of Med 1999 June 17; 340 (24) : 1888-1899
- 36: Clinch D, Banerjee A.K, Ostick G. *Absence of abdominal pain in elderly patients with peptic ulcer*. Age Ageing 1984 ; 13 : 120-3
- 37: Gabriel S.E, Jaakkimaian L, Bombardier C. *Risk for serious gastrointestinal complications related to use of non steroidal anti-inflammatory drugs. A meta-analysis*. Ann Intern Med 1991; 115: 787-796
- 38 : Henry D, Lim L .L-Y, Garcia Rodriguez L.A, Gutthann S.P, Carson J.L, Griffin M, Savage R, Logan R, Moride Y, Hawkey C, Hill S, Fries J.F. *Variability of gastrointestinal complications with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs : results of a collaborative meta-analysis*. BMJ 1996; June 22: 153-1566.
- 39: Malfertheiner P, Megraud F,O'Morain C et al. *Current concepts in the management of Helicobacter pylori infection : the Maastrich III consensus report*. Gut, 2007. 56 :p. 772-81

- 40: Papatheodoridis GV, Sougioultzis S, Archimandritis AJ et al. *Effects of Helicobacter pylori and nonsteroidal anti-inflammatory drugs on peptic ulcer disease: a systematic review*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2006. 4: p.130-42
- 41: Rahme E, Bardou M, Dasgupta K et al. *Hospitalization for gastrointestinal bleeding associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs among elderly patients using low dose aspirin: a retrospective cohort study*. Rheumatology (Oxford), 2007. 46: P. 265-72
- 42: Udd M, Miettinen P, Palmu A et al. *Analysis of the risk factor and their combinations in acute gastroduodenal ulcer bleeding: a case control study*. Scand Gastroenterol, 2007. 42:p. 1395-403
- 43: Lanas A, Bajador E, Serrano P et al. *Nitrovasodilators, low-dose aspirin, other nonsteroidal anti-inflammatory drugs, and the risk of upper gastrointestinal bleeding*. N Engl J med, 2000. 343 : p. 834-9
- 44: Lanas A, Garcia Rodriguez LA, Arroyo MT et al. *Risk of upper gastrointestinal ulcer bleeding associated with selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors, traditional non-aspirin nonsteroidal anti-inflammatory drugs, aspirin and combinations*. Gut, 2006. 55 : p. 1731-8
- 45: Coxib and traditional NSAID Trialist's (CNT) Collaboration. *Vascular and upper gastrointestinal effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs:meta-analyses of individual participant data from randomised trials*. Lancet 2013;382:769-79
- 46 : Gargot D, Chaussade S. *Retentissements et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. Première partie : données expérimentales et effets physiopathologiques*. Gastroenterol Clin Biol 1993 ; 17 : 485-491
- 47: Gargot D, Chaussade S. *Retentissements et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens sur l'intestin. Deuxième partie : effets des AINS sur l'intestin grêle et le côlon*. Gastroenterol Clin Biol 1993; 17 : 485-491
- 48: Bjarnason I, Masperson A.J.S. *Intestinal toxicity of no-steroidal anti-inflammatory drugs*. Pharmacol Ther 1994; 62: 145-157.
- 49: Bjarnason I, Hopkinson N, Zanelli G, Prouse P, Smethurst P, Gumpel J.M, Levi A.J. *Treatment of non-steroidal anti-inflammatory drug induced enteropathy*. Gut 1990; 31 (7) : 777-780

- 50: Lang J, Price A.B, Levi A.J, Burke M, Gumpel J.M, Bjarnason I. Diaphragm disease : *pathology of disease of the small intestine induced by non steroidal anti-inflammatory drugs*. J Clin Pathol 1988; 41 : 516-526
- 51: Campbell K, steel R.J.C. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs complicated diverticular disease: a case-control study*. Br J Surg 1991; 78 : 190-1
- 52: Felder J.B, Korelitz B.I, Rajapakse R, Schwarz S, Horatagis A .P, Gleim G. *Effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on inflammatory bowel disease : a case-control study*. Am J Gastroenterol 2000; 95: 1949-54
- 53: Gibson G.R, whitare E.B, Ricotti C.A. *Colitis iduced by non-steroidal anti-inflammatory drugs. Report of four cases and reiew of the literature*. Arch Intern Med 1992; 152: 625-632
- 54: Thiéfin G. *Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose*. Gastroenterol Clin Biol 2003; 27: 498-510
- 55 : Talley N.J, Evans J.M, Fleming K.C, Harmsen W.S, Zinmeister A.R, Melton L.J III. *Non steroidal anti-inflammatory drugs and dyspepsia in the elderly*. Dig Dis Sci 1995 ; 40 :1345-1350
- 56: Garcia-Rodriguez L.A, Jick H. *Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994; 343 : 769-772
- 57: Langman M.J.S, Weil J, Wainwright P, Lawson D.H, Rawlins M .D, Logan R.F.A et coll. *Risks of bleeding peptic ulcer associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs*. Lancet 1994: 343: 1075-1078
- 58: Hernandez-Diaz S, Garcia Rodriguez L.A. *Association between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper gastrointestinal tract bleeding/perforation. An overview of epidemiologic studies in the the 1990s*. Arch Intern Med 2000; 160: 2093-9
- 59 : Griffin M.R, Piper J.M, Daugherty J.R, Snowden M, Ray W.A. *Non steroidal anti-inflammatory drug use and increase risk for peptic ulcer disease in elderly persons*. Ann Intern Med 1991 Feb; 114 (4): 257-263
- 60: Sibilia J, Deray G, Montalescot G. *What we know about the cardiovascular toxicity of the NSAIDS?* Presse Med. 2006; 35 suppl 1: 11-23

- 61: Harirforoosh S, et al. *Renal adverse effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs*. *Exp Opin Drug Saf* 2009;8:669-81.
- 62: Trelle S, Reichenbach S, Wandel S, Hildebrand P, Tschannen, Villiger P.M, Egger M, Jüni P. *Tolérance cardiovasculaire des anti-inflammatoires non stéroïdiens : méta-analyse en réseau*. *BMJ* 2011; 342:c7086
- 63: Silverstein FE, Faich G, Goldstein JL, Simon LS, Pincus T, Whelton A et al. *Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs non-steroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-term Arthritis Safety Study*. *JAMA*.200 sept 13; 284 (10): 1247-55
- 64: Graham DJ, Campen D, Hui R, Spence M, Cheetham C, Levy G, et al. *Risk of acute myocardial infarction and sudden cardiac death in patients treated with cyclo-oxygenase 2 selective and non-selective non-steroidal anti-inflammatory drugs : nested case-control study*. *The Lancet*. 5; 365 (9458):475-81
- 65: Johnson AG. *NSAIDS and increased blood pressure. What is the clinical significance?* *Drug Saf*, 1997. 17: p. 277-89
- 66: White WB. *Defining the problem of treating the patient with hypertension and arthritis pain*. *Am J Med*. 2009; 122 (5 Suppl): S3-9
- 67: Johnson AG. *NSAIDS and blood pressure. Clinical importance for older patients*. *Drugs and Aging* 1998 Jan; 12 (1): 17-27
- 68: Johnson AG, Simon LA, Simons L et al. *Non-steroidal antiinflammatory drugs and hypertension in the elderly : a community-based cross-sectional study*. *Br Clin Pharmacol* 1993 ; 35 :455-9
- 69: Feenstra J, Heerdink ER, Grobee DE et al. *Association of non steroidal antiinflammatory drugs with first occurrence of heart failure with relapsing heart failure: the Rotterdam Study*. *Arch Intern Med*, 2002. 162 : P. 265-70

- 70: Doucet J, Massol J, Leone J-L, Mottier D, Queneau P. APNET (Association pédagogique nationale pour l'enseignement de la thérapeutique). *Thérapeutique de la personne âgée*. Ed. Paris Maloine, 1998.
- 71: Hannequin J.R, Deffod M, Schmutz G. *Les hépatites secondaires aux anti-inflammatoires non stéroïdiens récents*. Rev Du Rhum Mal Ostéoart 1998; 55 (12): 983-8
- 72: Moore A.R, O'Keeffe S.T. *Drug- Induced cognitive impairment in the elderly*. Drugs and Aging. 1999 Jul ; 15 (1) : 15-28
- 73: Blain H, Jouzeau J.Y, Blain A., Terlain B, Tréchet P, Touchon J, Netter P, Jeandel C. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens sélectifs de la cyclooxygénase -2 pour la maladie d'Alzheimer*. JAMA 2000; 29 (5): 267-73
- 74: Landefeld C.S, Beth R.J. *Anticoagulant-related bleeding: clinical epidemiology, prediction, and prevention*. Am J Med 1993; 315-328
- 75: Beyth R.J, Shorr R.I. *Epidemiology of adverse drug reactions in the elderly by drug class*. Drugs and Aging 1999 Mar; 14 (3): 231-239
- 76: *Interaction between SSRI's and NSAIDs: review of literature*. Pharmacother 2006 ; 2006 ; 26 (9) : 1307-1313 456
- 77: Etude de l'institut de recherche en économie de santé. *Santé, soins, protection sociale*, 2000. Disponible sur <http://www.irdes.fr/Publications/Rapports2001/rap1364.pdf>
- 78: Haut comité de la Santé Publique. *Réflexion sur la lutte contre la iatrogénie*. HCSP 1998. <http://hcsp.ensp.fr/hcspi/docspdf/hcsp/hc000931.pdf>
- 79: Bates DW, Cullen DJ, Laird N, Petersen LA, Small SD, Servi D, et al. *Incidence of adverse drug events and potential adverse drug events. Implication for prevention? ADE Prevention Study Group*. JAMA 1995; 274(1): 29-34
- 80: American Medical Association. *Featured report: improving the quality of geriatric pharmacotherapy*. AMA ; 2002. <http://www.ama-assn.org/ama/pub/category/13592>

- 81: Collège National des enseignants de Gériatrie. *Polypathologie et médicaments, iatropathologie*. Disponible sur <http://www.fascicules.fr/data/consulter/geriatrie-polycopie-polypathologie-medicaments-iatropathologie.pdf>
- 82: Levey S, Borsch JP, Breyer Lewis J, Greene T, Rogers N, Roth D.A. *A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation*. Ann Intern Med 1999; 130: 877-884
- 83: Levey S, Coresh J, Greene T, Stevens LA, Zhang YL, Hendriksen S, et al. *Using standardized serum creatinine values in the MDRD study equation for estimating glomerular filtration rate*. Ann Intern Med 2006; 145: 247-254.
- 84: Froissart M, Rossert J, Jacquot C, paillard M, Houillier P. *Predictive performance of the MDRD and Cockcroft-Gault equations for estimating renal function*. J Am Soc Nephrol 2005; 763-773
- 85: Goulding MR. *Inappropriate medication prescribing for elderly ambulatory care patients*. Arch Intern Med 2004 ; 164 : 305-312
- 86: Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F, Gulian JM, Bourget J, Trombert B, Lerverve X, et l'APNET. *Effets indésirables médicamenteux observés dans des services d'Accueil et d'Urgences français : étude prospective de l'APNET et propositions pour des mesures préventives*. Bull Acad Med 2003 ; 187 (4) : 647-670
- 87: Lechevallier-Michel N, Gautier-Bertrand M, Alperovitch A, Berr C, Belmin J, Legrain S, et al. *Frequency and risk factors of potentially inappropriate medication use in a community-dwelling elderly population : results from the 3C study*. Eur J Clin Pharmacol 2005 ; 60 : 813-819
- 88: Gandhi TK, Weingart SN, Borus J, Seger AC, Peterson J, Burdick E, et al. *Adverse drugs events in ambulatory care*. N Engl J Med 2003 ; 348(16) : 1556-1564
- 89: Field TS, Gurwitz JH, Avorn J, McCormick D, Jain S, Eckeler M, et al. *Risk factors for adverse drug events among nursing home residents*. Arch Intern Med 2001 ; 161 : 1629-1634
- 90: Hajjar E, Hanlon JT, Artz M, Lindblad CI, Pieper CF, Sloane RJ, et al. *Adverse drug reaction risk factors in older outpatient*. Am J Geriatr Pharmacother 2003 ; 1 (2) : 82-89

- 91: Colvez A, Carriere I, Castex A, favier F. *Recherche d'une typologie des consommations médicamenteuses des personnes âgées vivant à domicile*. Rev epidemiol Sante Publique 2002 ; 50(2) : 121-133
- 92: Gonthier R, Blanc P, Stierlam F. *Faut- il traiter toutes les maladies de la personne âgée ?* Thérapie 2004 ; 59 (2) : 227-232
- 93: Avorn J. *Polypharmacy : a new paradigm for quality drug therapy in the elderly ?* Arch Intern Med 2004 ; 164 : 1957-1959
- 94: Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, et al. *Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting*. JAMA 2003 ; 289 (9) : 1107-1116
- 95: Gurwitz JH, Field TS, Judge J, Harrold LR, Cadoret C, et al. *The incidence of adverse drug events in two large academic long-term care facilities*. Am J Med 2005 ; 118 : 251-258
- 96: Aagaard Thomsen L, Winterstein AG, Stig Haugbolle L. *Systematic review of the incidence and characteristics of preventable adverse drug events in ambulatory care*. Ann Pharmacother 2007 ; 41 (9) : 1411-1426.
- 97: Gurwitz JH, Fields TS, Avron J, McCormick D, Jain S, Eckler M, et al. *Incidence and preventability of adverse drug events in nursing home*. Am J Med 2000 ; 109 : 87-94
- 98: Pirmohamed M, James S, Meakin S, Green C, Scott AK, Walley TJ, et al. *Adverse drug reactions as cause of admission to hospital : propective analysis of 18820 patients*. BMJ 2004 ; 329 : 15-29
- 99: AFIPA. *Marché français de l'automédication en 2010*. Disponible sur : http://www.afipa.org/fichiers/20110310133130_Presentation_IMS.pdf
- 100: Coulomb A, Baumelou. *Situation de l'automédication en France et perspectives d'évolution : marché, comportements, positions des acteurs*. Rapport au ministre de la santé Xavier Bertrand. Mars 2007

101: *Liste des médicaments allopathiques en libre accès*. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Dossiers/Medicaments-en-acces-direct/Medicaments-en-acces-direct/%28offset%29/0>

102: Wynne HA, Long A. *Patient awareness of the adverse effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*. Br J Clin Pharmacol. 1996 ; 42 (2) : 253-6

103: ANSM : *déclarer un effet indésirable lié à l'utilisation d'un médicament*. Disponible sur <http://ansm.sante.fr/Declarer-un-effet-indesirable/Votre-declaration-concerne-un-medicament/Votre-declaration-concerne-un-medicament/%28offset%29/0>

104: *Décret n°2005-346 du 14 avril 2005 relatif à l'évaluation des pratiques professionnelles*. Version consolidée du 15 avril 2005

105: *Loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique*. Version consolidée au 12 août 2011

106: *Loi du 13 Août 2004 de l'assurance maladie, Article 14*. Disponible sur <http://www.legifrance.gouv.fr/affichTexte.do?cidTexte=JORFTEXT000000625158&categorieLien=id>

107: Haute Autorité de Santé (HAS). *Guide méthodologique : Elaboration de critères de qualité pour l'évaluation et l'amélioration des pratiques professionnelles*. 2007.

108 : Haute Autorité de santé (HAS).Fiche technique méthode : l'Audit clinique. 2013.

109 : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Prévenir la iatrogénèse médicamenteuse chez le sujet âgé* Mise au point – AFSSAPS. 2005. Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/9641eb3f4a1e67ba18a6b8aecd3f1985.pdf

110 : Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé. *Rappel des règles de bon usage des AINS*. AFSSAPS 2006. Disponible sur <http://www.ansm.sante.fr/Mediatheque/Fichiers/Infos-de-securite/Communique-de-presse/2006/Rappel-des-regles-de-bon-usage-des-AINS>

111 : Agence Nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. *Rappel du bon usage des AINS*. ANSM Juillet 2013 (**Annexe 2**) Disponible sur http://ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/53960970b52f1b0c30da77518e8c86d7.pdf

112: Haute Autorité de Santé. Bon usage du médicament. Les inhibiteurs de la pompe à protons chez l'adulte. HAS, Juin 2009, mise à jour décembre 2009 Disponible sur http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2009-06/ipp_adulte_juin_2009.pdf

113 : Haute Autorité de Santé (HAS). *Audit clinique ciblé : Evaluation des pratiques par comparaison à un référentiel*.2004

114 : Loi no 2009-879 du 21 juillet 2009, *réforme de l'hôpital et relative aux patients, à la santé et aux territoires*.

115 : J. Chabot. *Evaluation : vade-mecum et impact clinique*. La revue du Praticien 57, 2007, 2151-2152.

116 : Curtis JR, Olivieri J, Allison JJ et al. A group randomized trial to improve safe use of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Manag Care* 2005 ; 11(9) :537-43.

117 : Price-Forbes AN, Callaghan R, Allen MF et al. *A regional audit of the use of COX-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) in rheumatology clinics in the West Midlands, in relation to NICE guidelines*. *Rheumatology (Oxford)*, 2005. 44(7) :p.921-4.

118 : Sicras-Mainar A, de Cambras-Florenca S, Navarro-Artieda R. Consumption of oral analgesics and dosage forms in elderly patients : population-based study. *Farm Hosp*. 2009 Juin ; 33 (3) : 161-71.

119 : Didier M, Patrick B, Pascal D, Jean-Luc Z, Sylvie MA, Christine T et al. Prescription des AINS en Bourgogne chez la personne âgée de plus de 70 ans. *La Revue du praticien. Médecine générale*, 2004 ; 642 : 248-52.

120 : Amdaoud N. *Analyse des pratiques professionnelles concernant la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez les patients âgés de plus de 65 ans dans deux cabinets de médecine générale*. Thèse Méd G, Université Bordeaux 2, 2012.

121 : Järvinen TAH. *Muscle injuries : Optimising recovery. Best Pract Res Clin Rheumatol* 2007;21:317-31

122 : Vuolteenaho IK, Moilanen T, Moilanen E. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase-2 and the bone healing process. Basic Clin Pharmacol Tox* 2007;102:10-4.

123 : Pountos I, Georgouli T, Blokhuis TJ, et al. *Pharmacological agents and impairment of fracture healing : What is the evidence ? Injury* 2008;39:384-94.

124 : Gaston MS. *Inhibition of fracture healing. J Bone Joint Surg (Br)* 2007;89-B:1553-60.

125 : Andres BM, Murrell GA. *Treatment of tendinopathy. Clin Orthop Relat Res* 2008, in press

126 : Hertel J. *The role of NSAIDs in the treatment of acute soft tissue injuries. J Athl Training* 1997;32:350-8

127 : S. Rozenberg, *Etude Eclat : Observatoire des patients traités par AINS en rhumatologie. Profil de la co-prescription des IPP et des AINS. Groupe Hospitalier Pitié Salpêtrière- Paris, 2005.*

128 : T. Pincus, G.G Koch, T. Sokka, J. Lefkowitz, F. Wolfe, J.M Jordan and al. *A randomized, double-blind, crossover clinical trial of diclofenac plus misoprostol versus acetaminophen in patients with osteoarthritis of the hip or knee. Arthritis Rheum* 44, 2001, 1587-1598.

129 : W. Zhang, A. Jones and M. Doherty. *Does paracetamol (acetaminophen) reduce the pain of osteoarthritis ? A meta-analysis of randomised controlled trials. Ann Rheum Dis* 63, 2004, 901-907.

130 : Haute Autorité de Santé, Recommandations de bonne pratique « antibiothérapie par voie générale en pratique générale dans les infections respiratoires hautes de l'adulte et l'enfant » disponible sur <http://www.infectiologie.com/site/medias/Recos/2011-infections-respir-hautes-argumentaire.pdf>

131 : Département de Pharmacologie de l'université Victor Segalen Bordeaux 2 à la demande du Ministère de la santé (Comité Economique des Produits de Santé), *Etude CADEUS (pour Cox-2 et AINSc : description des utilisateurs)*, 2004.

132 : C. Victorri-Vigneau, M. Marais, G. Veyrac, A. Chaslerie, J. Pivette and P. Jolliet. *Reactivity and communication of Health Authorities toward health professionals : a public health priority.* Therapie 62, 2007, 513-517.

133 : European Medicines Agency (EMA). *Key elements for the summaries of product characteristics of the non-selective NSAIDs piroxicam, ketoprofen and ketorolac adopted by the CHMP.* 2006.

134 : Hilton D, Iman N, Burke GJ, Moore A, O'Mara G, Signorini D et al. *Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study.* Am J Gastroenterol. 2001 Feb;96(2):380-4

135 : G.Thieffin, T. Schaefferbeke, P. Barthelemy, C. Soufflet and R.M Flipo. *Upper gastrointestinal symptoms in patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs : prevalence and impact, The COMPLAINS study.* Eur J Gastroenterol Hepatol 22, 2010, 81-87.

136 : F. Clinard. *Non-Steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. A general practitioner-based survey in France.* Eur J Clin Pharmacol 57, 2001, 737-743.

137 : A. Whelton. *Renal and related cardiovascular effects of conventional and COX-2 specific NSAIDs and non-NSAIDs analgesics.* AM J Ther 7, 2000, 63-74.

138 : URCAM Région Aquitaine. *AINS : un risque rénal pour les plus de 75 ans.* 2004

139 : Esmingaud J. *Evaluation des pratiques professionnelles : Un audit clinique ciblé sur la prescription médicamenteuse des anti-inflammatoires non stéroïdiens en médecine rhumatologique au centre hospitalier d'Uriage.* Thèse Méd Gén, Université Grenoble, 2010.

140 : Lapi F, Azoulay L, Yin H, Nessim SJ, Suissa S. *Concurrent use of diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, and angiotensin receptor blockers with non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of acute kidney injury : nested case-control study.* BMJ 2013 ; 346 :e8525.

141 : Patino FG, Olivieri J, Allison JJ, Mikuls TR, Morel L, Kovac SH et al. *Nonsteroidal antiinflammatory drug toxicity monitoring and safety practices.* J Rheumatol 2003 ; 30 : 2680-8.

- 142 : Chaussade S, Avouac B and Vicaut E. *What is the impact of cardiovascular and renal complications on the benefit/risk ratio of the NSAIDs ?* Presse Med, 2006. 35(Suppl 1) : P.61-8.
- 143 : Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP et Al. Score Project Groupe. *Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe : the SCORE project.* Eur Heart J, 2003. 24 :9.987-1003.
- 144 : Moride Y, Ducruet T, Boivin J-F, Lavoie F, Rochon S. *Utilization of non-steroidal anti-inflammatory drugs in Quebec : adherence to the Canadian consensus on prescription guidelines.* Can J Clin Pharmacol. 2005 ;12(2) :e201-11.
- 145 : National Institute for Health Care (NICE). Current Management of Blood Pressure, disponible sur <https://www.nice.org.uk/guidance/mtg13/chapter/2-The-technology#current-management>
- 146 : Uhlig K, Patel K, Ip S, Kitsios GD, Balk EM. *Self-measured blood pressure monitoring in the management of hypertension: a systematic review and meta-analysis.* Ann Intern Med. 2013 Aug 6;159(3):185-94
- 147 : Thomopoulos KC, Mimidis KP, Theocharis GL et al. *Acute upper gastrointestinal bleeding in patients on long-term oral anticoagulation therapy : endoscopic findings, clinical management and outcome.* World J Gastroenterol,2005. 11 :p .1365-8.
- 148 : Lewis JD, Strom BL, Localio AR et al. *Moderate and high affinity serotonin reuptake inhibitors increase the risk of upper gastrointestinal toxicity.* Pharmacoepidemiol Drug Saf,2008. 17 :p.328-35.
- 149 : Loke YK, trivedi AN, Singh S et al. *Meta-analysis : gastrointestinal bleeding due to intereaction between selective serotonin uptake inhibitors and non-steroidal anti-inflammatory drugs.* Alment Pharmacol Ther,2007. 27(1) :p.100-2.
- 150 : H. Tannenbaum. *An evidence-based approach to prescribing non steroidal antiinflammatory durgs. Third Canadian Consensus Conference.* J Rheumatol 33, 2006, 140-157.
- 151 : T. Schaefferbeke, F. Heloïre and G. Deray. *How to watch over a patient treated with a NSAID in relation to the cardiovascular and renal risk ?* Presse Med 35 Suppl 1, 2006 41-46.

152 : Flipo RM and Bertin P. *Connaissance par les médecins et les patients du risque de complications digestives des AINS*. Presse Med,2003.32(37) :p.4S48-4S52.

153 : Fraenkel L, Wittink DR, Concato J, Fried T. Informed choice and the widespread use of antiinflam-matory drugs. Arthritis Care Res 2004 ; 51 :210-4.

154 : Woolf AD, Zeidler H, Haglund U, Carr AJ, Chaussade S, Cucinotta et al. Musculoskeletal pain in Europe : its impact and a comparison of population and medical prescriptions of treatment in eight European countries. Ann Rheum Dis 2004 ; 63 : 342-7

155 : US Food and Drug Administration (FDA). *Medication guide for non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)*, 2005.

156 : URCAM. *Les prescriptions d'AINS en odontologie dans les Pays de la Loire*, 2006.

ANNEXES

Annexe 1. Recommandations et références. ANDEM 1996.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens

- Dans les rhumatismes inflammatoires chroniques, la posologie minimale efficace d'AINS doit être recherchée en fonction de l'état clinique (posologie la plus faible susceptible de contrôler la douleur et/ou la raideur). Lors des rémissions, l'attitude la plus rationnelle est l'arrêt du traitement avec reprise en cas de rechute (accord professionnel fort).
- Dans les lombalgies et/ou lombosciatalgies aiguës, et les rhumatismes abarticulaires en poussée, une réévaluation clinique est nécessaire avant de prolonger éventuellement le traitement au-delà d'une dizaine de jours.
- Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les lombalgies et radiculalgies chroniques.
- Dans les pathologies arthrosiques, les AINS peuvent être prescrits en cas de poussée douloureuse aiguë, après échec des antalgiques et des autres thérapeutiques. Il n'est pas conseillé de poursuivre un traitement par AINS au long cours dans les pathologies dégénératives en dehors des poussées douloureuses.
- La meilleure prévention des complications gastro-duodénales sévères (ulcère gastro-duodéal, hémorragie digestive, perforation) est d'éviter la prescription chez les sujets à risque (sujets âgés de plus de 65 ans, antécédents d'ulcère gastro-duodéal). Ces complications peuvent survenir à la phase précoce du traitement (premier mois), et sont dose-dépendantes. Pour cette raison, il ne faut pas prescrire d'AINS à des doses supérieures aux doses recommandées ni associer deux AINS. Ces prescriptions sont inefficaces et augmentent les risques de complications gastro-duodénales graves.
- Lorsque la prescription d'un AINS est nécessaire chez un sujet à risque, un traitement préventif par misoprostol peut être utilisé à la dose recommandée par l'AMM. Si le misoprostol peut réduire les risques de complications, il ne met pas totalement les patients à l'abri de complications gastro-duodénales graves, et la surveillance doit être maintenue. Reste inconnu l'intérêt d'un traitement préventif au long cours ou au contraire pour des durées très brèves (inférieures à une semaine), ce dernier cas correspondant à des situations cliniques fréquentes.
- Il n'existe aucun traitement capable de prévenir totalement les complications gastro-duodénales graves chez les patients prenant des AINS.
- Les indications de l'endoscopie et la conduite à tenir selon les résultats devraient faire l'objet d'une conférence de consensus.
- Les AINS doivent être évités chez les sujets à risque d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle (âge > 75 ans, traitements par les diurétiques, traitement par les inhibiteurs de l'enzyme de conversion, déshydratation, régimes désodés, insuffisance cardiaque, rénale, ou hépatique). En cas de nécessité, il est logique d'éviter de prescrire des produits à demi-vie longue.
- Chez les sujets de plus de 70 ans qui ont des risques digestifs et des risques élevés d'insuffisance rénale aiguë fonctionnelle ainsi que d'interactions médicamenteuses, il convient de respecter les recommandations suivantes : 1. réduire les doses en fonction du poids ; 2. éviter les molécules à demi-vie longue ; 3. éviter les indoliques, qui augmentent le risque de chutes ; 4. s'assurer impérativement que la clairance de la créatinine (obtenue facilement à partir de la créatininémie par la formule de Cockcroft ou l'abaque Kampman) est supérieure à 30 ml/min avant de commencer le traitement ; 5. prescrire un protecteur gastro-duodéal efficace (le misoprostol est le plus justifié dans l'état actuel des connaissances et le seul à avoir l'AMM) ; 6. surveiller la pression artérielle si le sujet est hypertendu, ainsi que la prise de poids et la survenue d'œdèmes des membres inférieurs.
- Toute prescription d'AINS doit faire l'objet d'une estimation du rapport bénéfice/risque en fonction de l'existence de facteurs de risque (qui peuvent d'ailleurs être intriqués) et de l'indication.
- Il peut être dangereux d'associer un traitement AINS par voie générale à de l'aspirine à doses supérieures à 500 mg/j et aux AINS à doses antalgiques.
- Il faut mettre en garde les patients vis-à-vis des interactions potentiellement dangereuses avec certains médicaments en vente libre, en particulier l'aspirine et les AINS à doses antalgiques.
- La prise d'AINS chez les patients traités par antivitamine K ou par héparine à dose anticoagulante est fortement déconseillée.
- La voie intramusculaire doit être limitée aux tout premiers jours du traitement voire au premier jour, délai au-delà duquel son intérêt est de nature essentiellement psychologique.
- Il faut éviter en pratique courante (et donc en dehors de certains cas résistants de polyarthrite rhumatoïde, lupus érythémateux disséminé, connectivites, néoplasies, ou autres maladies inflammatoires systémiques évolutives) d'associer les traitements AINS et la corticothérapie surtout à une posologie quotidienne supérieure ou égale à 10 mg (équivalent prednisone).

Annexe 2. Rappel des règles de bon usage des AINS, ANSM, Juillet 2013.



Rappel des règles de bon usage des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)¹

Juillet 2013

Messages clés

- Comme tous les médicaments, les AINS exposent à des effets indésirables pouvant être graves, en particulier gastro-intestinaux, cardio-vasculaires et rénaux.
- Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération :
 - des facteurs de risque individuels du patient,
 - du profil de sécurité d'emploi propre à chaque AINS,
 - des préférences personnelles du patient.
- Il est recommandé de :
 - utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible ;
 - en cas de douleur chronique, réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement par AINS, qui n'est que symptomatique ;
 - ne pas associer deux AINS.
- Tous les AINS sont **contre-indiqués** en particulier en cas de :
 - ulcère gastro-duodéal évolutif,
 - antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectivés),
 - insuffisance hépatocellulaire sévère,
 - antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,
 - insuffisance cardiaque sévère,
 - insuffisance rénale sévère,
 - grossesse (voir ci-dessous).
- Certains AINS ont par ailleurs des contre-indications spécifiques en raison de leur profil de risque particulier :

Les coxibs et le diclofénac sont contre-indiqués en cas de :

 - cardiopathie ischémique avérée,
 - artériopathie périphérique,
 - antécédent d'accident vasculaire cérébral (dont accident ischémique transitoire).

L'étoricoxib est également contre-indiqué en cas d'hypertension artérielle non contrôlée.
- **Femme enceinte**

Tous les AINS sont contre-indiqués dès le début du 6^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée)².

Les coxibs (célécoxib, étoricoxib, parécocixib) sont contre-indiqués pendant TOUTE la grossesse.
- **Sujet âgé**

Il est recommandé de prendre en compte le risque accru d'effets indésirables graves du fait des comorbidités fréquentes, de la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses et d'un terrain fragilisé.

¹ Cette information ne concerne pas les AINS utilisés par voie locale (gel, crème...)

² Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rappel-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/langue/Vfr-FR>

Les AINS, y compris l'aspirine, inhibent les isoformes 1 (COX-1) et 2 (COX-2) de la cyclo-oxygénase.

Les deux isoformes de la COX permettent schématiquement la synthèse de prostaglandines aux propriétés différentes :

- la COX-1 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines participant à la protection de la muqueuse gastro-duodénale et à l'agrégation plaquettaire (effet pro-agrégant) ;
- la COX-2 permet de synthétiser préférentiellement les prostaglandines impliquées dans la réaction inflammatoire et dans l'agrégation plaquettaire (effet anti-agrégant) ;
- la COX-1 et la COX-2 sont aussi responsables de la synthèse de prostaglandines qui contribuent à la régulation de l'hémodynamique intrarénale, dans le but de maintenir la perfusion glomérulaire.

Le profil de sécurité d'emploi des AINS dépend du rapport d'affinité pour ces 2 isoformes. Une action préférentielle sur la COX-2 augmente le risque de complication cardio-vasculaire et une action préférentielle sur la COX-1 augmente le risque de complication au niveau du tube digestif.

Avant de prescrire

- **Evaluer le risque digestif**

Les facteurs de risque incluent : sujet âgé, antécédent de lésion gastro-intestinale (ulcère, hémorragie, perforation), comorbidité, certains médicaments.

Les AINS doivent être prescrits et utilisés avec prudence en cas d'antécédents de maladie inflammatoire chronique des intestins (rectocolite hémorragique, maladie de Crohn).

- **Evaluer le risque cardiovasculaire**

Les AINS peuvent favoriser :

- une rétention hydrosodée

Ce risque doit être pris en compte tout particulièrement chez les patients présentant des antécédents à type d'hypertension artérielle, d'insuffisance cardiaque, de dysfonctionnement ventriculaire gauche, d'œdèmes.

L'étoricoxib est associé à une hypertension artérielle plus fréquente et plus sévère qu'avec les autres AINS et est donc contre-indiqué chez les patients présentant une hypertension artérielle non contrôlée.

- une faible augmentation du risque thrombotique artériel, particulièrement à posologie élevée et lors d'utilisation au long cours.

En conséquence, une évaluation approfondie avant la décision de prescrire un AINS est nécessaire en cas de : hypertension artérielle non contrôlée, insuffisance cardiaque congestive, cardiopathie ischémique avérée, artériopathie périphérique et/ou pathologie vasculaire cérébrale, facteurs de risque cardiovasculaire (hypertension, hyperlipidémie, diabète, tabagisme...).

L'augmentation du risque cardiovasculaire sous coxib concerne plus particulièrement les sujets ayant des antécédents récents (infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral).

- **Evaluer le risque rénal**

Les AINS sont susceptibles d'induire une **insuffisance rénale aiguë** par inhibition de la synthèse des prostaglandines. Il convient donc d'être particulièrement attentif aux sujets ayant un risque d'hypovolémie, une altération de la fonction rénale, une insuffisance cardiaque non compensée ou des troubles hépatiques.

Les AINS sont déconseillés chez les sujets à risque d'insuffisance rénale fonctionnelle (sujet âgé, hypovolémie), sauf cas exceptionnel qui nécessite alors une surveillance biologique.

- **Evaluer le risque global dans la population à risque des sujets âgés**

Le risque accru d'effets indésirables, notamment d'hémorragie, de perforations digestives potentiellement fatales et d'insuffisance rénale, doit être pris en compte. Les comorbidités fréquentes et la polymédication qui expose à des risques d'interactions médicamenteuses sont des facteurs de risque.

Lors de la prescription

Le choix d'un AINS repose sur la prise en considération des profils de sécurité propres à chaque AINS, des facteurs de risque individuels du patient et de ses préférences.

- **Respecter les indications**

Tous les AINS n'ont pas les mêmes indications. Ces indications reflètent les pathologies dans lesquelles l'efficacité de chaque molécule a été démontrée. Il est donc important de les respecter.

- **Informier systématiquement le patient** des risques liés à l'utilisation des AINS et des précautions à suivre en cas d'automédication.

- **Ne pas traiter au long cours de façon systématique**

En dehors des manifestations symptomatiques d'arthrose, de rhumatisme inflammatoire ou d'arthropathie microcristalline, la poursuite du traitement par AINS ne se justifie pas.

Dans tous les cas, il est recommandé de réévaluer régulièrement la nécessité et l'efficacité du traitement symptomatique par AINS.

- **Prescrire et utiliser les AINS à la dose minimale efficace, pendant la durée la plus courte possible**

- **Respecter les contre-indications**

En particulier, il ne faut pas prescrire d'AINS dans les situations suivantes :

Tous les AINS	<ul style="list-style-type: none">- ulcère gastro-duodéal évolutif,- antécédents d'ulcère peptique ou d'hémorragie récurrente (au moins 2 épisodes objectifs),- insuffisance hépatocellulaire sévère,- antécédents de saignement ou de perforation digestifs survenus sous AINS,- insuffisance cardiaque sévère,- insuffisance rénale sévère.
Contre-indications supplémentaires	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs- diclofénac	<ul style="list-style-type: none">- cardiopathie ischémique avérée,- artériopathie périphérique,- antécédent d'accident vasculaire cérébral (y compris accident ischémique transitoire).
<ul style="list-style-type: none">- étoricoxib	<ul style="list-style-type: none">- hypertension artérielle non contrôlée
Grossesse	
<ul style="list-style-type: none">- coxibs :	Pendant TOUTE la durée de la grossesse.
<ul style="list-style-type: none">- Autres AINS :	Dès le début du 6 ^{ème} mois de grossesse (24 semaines d'aménorrhée) ³

³ Rappel : Pas d'AINS dès le 6^{ème} mois de grossesse <http://ansm.sante.fr/S-informer/Presse-Communiques-Points-presse/Rapport-pas-d-AINS-des-le-6eme-mois-de-grossesse/languaageVtre.FR>

- **Prendre en compte le risque d'interaction médicamenteuse**

Notamment :

AINS	Ne pas associer deux AINS, y compris l'aspirine à dose anti-inflammatoire
Anticoagulant oral	Majoration du risque hémorragique <ul style="list-style-type: none"> • piroxicam et aspirine à dose anti-inflammatoire : association contre-indiquée • autres AINS : association déconseillée Quand cette association est indispensable, elle nécessite une surveillance clinique étroite, voire biologique.
Antiagrégant plaquettaire (y compris aspirine à dose antiagrégante)	Majoration du risque d'hémorragie digestive <i>Les patients sous aspirine à dose antiagrégante plaquettaire doivent être avertis des risques de l'automédication avec l'aspirine ou un autre AINS.</i>
Antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS)	Majoration du risque d'hémorragie digestive
Inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC), diurétique, antagoniste des récepteurs de l'angiotensine 2 (ARA 2)	Risque d'insuffisance rénale aigüe chez le malade à risque (sujet âgé et/ou déshydraté).
Corticothérapie	Majoration du risque d'ulcération et d'hémorragie gastro-intestinale.
Médicaments susceptibles de favoriser une hyperkaliémie (IEC, ARAII, héparines, ciclosporine, tacrolimus et triméthoprimine en particulier diurétiques hyperkaliémisants, notamment lorsqu'ils sont associés entre eux ou avec des sels de potassium).	

Surveillance du traitement

- **Surveiller les effets indésirables digestifs**

Les complications digestives sévères (ulcères, perforations, hémorragies), potentiellement fatales, ne s'accompagnent pas toujours de signes annonciateurs et peuvent survenir à tout moment au cours d'un traitement par AINS. **La survenue d'épigastralgies ou d'autres symptômes digestifs impose l'arrêt du traitement.**

- **Surveiller les effets indésirables cardiovasculaires**

Une surveillance est requise chez les patients présentant des antécédents d'hypertension et/ou d'insuffisance cardiaque légère à modérée. Des cas de rétention hydrosodée et d'œdème ont été rapportés lors de traitement par AINS.

Il est recommandé d'être attentif à toute aggravation de l'état clinique chez les patients ayant des antécédents de maladie coronarienne. Toute manifestation clinique évocatrice de l'aggravation ou de l'apparition d'une pathologie cardio-vasculaire sous AINS impose l'arrêt du traitement et une réévaluation de la pertinence de l'indication dans la pathologie traitée.

- **Etre attentif aux éventuelles manifestations cutanées**

Tous les AINS sont susceptibles d'entraîner des réactions cutanées graves, parfois fatales, à type de dermatite exfoliatrice, de syndromes de Stevens-Johnson et de Lyell (épidermolyses bulleuses). Ces réactions surviennent le plus souvent durant le premier mois de traitement. Le traitement doit être arrêté dès la survenue de rash cutané, de lésions muqueuses ou de toute autre manifestation d'hypersensibilité.

- **Etre attentif à toute manifestation infectieuse**

Les AINS sont susceptibles de masquer les premiers signes d'une infection et ainsi d'aggraver le pronostic de certaines infections. Des cas d'aggravation d'infections dentaires, de varicelle, de pneumopathies et d'infections ORL, chez des patients traités par AINS ont été rapportés.

ANSM – Juillet 2013

Annexe 3. DOCUMENT D'INFORMATION CONCERNANT L'ETUDE DE LA PRESCRIPTION DES AINS CHEZ LES SUJETS DE PLUS DE 65 ANS

- Nous avons élaboré ce document pour vous informer sur les modalités de l'étude envisagée, sur ses objectifs et ses retombées potentielles.

- Nous tenons à vous remercier pour votre accord et votre motivation manifestée pour ce travail.

• **Contexte** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur activité antipyrétique, antalgique et anti-inflammatoire.

Ils sont utilisés dans de nombreuses indications comme dans les douleurs ostéo-musculaires, les affections rhumatologiques, en traumatologie, dans les coliques néphrétiques ...

D'après les données du National Survey of Medical Prescriptions (1), on estime qu'il y a environ 30 millions d'individus en France qui utilisent des AINS par an (dont 90% prescrits par des médecins généralistes). Selon une étude française, les médecins généralistes sont les plus gros prescripteurs d'AINS : 85% des prescriptions (2).

Par ailleurs, certains AINS sont disponibles « sans ordonnance » comme par exemple l'ibuprofène ou l'aspirine, et peuvent générer une automédication.

L'utilisation des AINS expose à de nombreux effets indésirables (EI) via leur toxicité cutanée, digestive, hépatique, rénale et cardiovasculaire(3).

Selon des études réalisées en Grande Bretagne (4), en France (5), aux USA (6) un grand nombre d'hospitalisations dues aux EI des médicaments étaient imputables aux AINS.

Les AINS donnent lieu à de nombreuses interactions médicamenteuses et peuvent parfois exposer à des EI potentiellement graves. Ils sont à utiliser avec précaution ou à éviter en cas d'association aux AVK, antiagrégants plaquettaires, certains antihypertenseurs dont les IEC, les ARA II et diurétique, les corticoïdes et les IRS (7,8).

Les personnes âgées sont particulièrement exposées aux risques de pathologies iatrogéniques médicamenteuses, favorisées par un risque plus élevé de poly médication et de poly pathologies et par des posologies excessives.

Des études ont montré que les EI médicamenteux sont 2 fois plus fréquents en moyenne après 65 ans (9).

30 à 60% des effets indésirables (EI) des médicaments sont prévisibles et évitables (10,11).

Les EIM seraient responsables de 3,19% des hospitalisations soit 139 000 par an, selon une enquête menée par les centres de pharmacovigilance français. 27% des admis présentaient une complication gastro intestinale et 9% une hémorragie digestive secondaire aux AINS. Ces derniers seraient responsables d'1/4 des EI signalés officiellement (12).

L'évaluation des pratiques professionnelles est une démarche organisée d'amélioration des pratiques, consistant à comparer des pratiques effectuées et les résultats obtenus avec les recommandations officielles.

Il existe différentes recommandations concernant le bon usage des AINS émanant de l'ANSM, de l'HAS, de l'AFSSAPS et la prescription chez le sujet âgé.

Différentes études ont été réalisées afin d'évaluer les pratiques concernant la prescription des AINS comparé aux recommandations.

Une étude réalisée à partir des bases de données de remboursement du régime général de l'assurance maladie dans le Pays de la Loire en 2001 mettait en évidence que les praticiens avaient tendance à ne pas suivre les recommandations et ne prenaient pas en compte les risques inhérents aux prescriptions d'AINS, notamment chez le sujet âgé (risque rénal et digestif) (13).

Une enquête réalisée en Bourgogne en 2004 sur la prescription des AINS chez le sujet âgé de plus de 70 ans mettait en évidence que la durée de prescription était excessive dans 42% des cas et qu'environ 68% et 28% des prescriptions contenaient respectivement un AINS à demi vie courte et à demi vie longue (14).

Une étude de cohorte française de 2012 mettait en évidence que la réalisation de la surveillance de la créatinémie et de la kaliémie n'étaient effectuées que chez 10,7% des patients préalablement traité par IEC/ ARA II/ diurétiques et ayant une première prescription d'AINS(2).

Nous avons décidé de nous intéresser aux AINS, car ils sont largement prescrits dans notre pratique quotidienne soit dans un contexte justifié soit parce que les personnes âgées sont demandeuses. Au vu des différents éléments rapportés, à savoir les effets indésirables potentiellement dangereux, en particulier chez les personnes âgées qui sont plus « fragiles », nous avons décidé d'analyser la prescription d'AINS chez les personnes de plus de 65 ans.

Nous allons ainsi identifier les recommandations les moins suivies, les indications retenues pour les prescriptions.

Grâce à ces résultats, nous allons essayer de mettre en place des actions d'amélioration dont la création d'une feuille de surveillance et de conseils à destination des patients.

Nous espérons ainsi sensibiliser les prescripteurs et optimiser leurs prescriptions d'AINS chez les personnes âgées.

• Hypothèses : - L'hypothèse principale de notre étude est que les prescriptions d'AINS chez les personnes âgées ne sont systématiquement conformes aux recommandations.

- Notre deuxième hypothèse est qu'ils sont « trop prescrits ».

• **Les Objectifs** :- identifier les recommandations les moins suivies

- Sensibiliser les praticiens à la prescription des AINS chez le sujet de plus de 65 ans.

- Proposer des mesures d'améliorations adaptées et éventuellement une feuille de surveillance et de conseils à destination des patients.

• **Méthode** : - Nous allons réaliser une étude rétrospective sur des dossiers de patients âgés de plus de 65 ans, ayant reçu un AINS par voie générale. Elle concernera des dossiers de patients ayant consultés du 1^{er} octobre au 31 décembre 2014.

- Nous avons élaboré une grille d'évaluation basée sur 34 critères (**voir annexe**), reprenant les différentes recommandations de bonne pratique issues de l'ANSM, L'AFSSAPS et l'HAS. Ces différentes recommandations vous ont été remises auparavant et la grille de recueil a été validée par les différents participants, au cours de notre précédent débat.

- Nous allons comparer les différents dossiers inclus de l'étude à la grille d'évaluation pour cibler les recommandations les moins suivies.

- Par ailleurs, nous nous intéresserons au taux de prescription d'AINS, les indications retenues et au type d'AINS prescrit.

• **Les bénéfices attendus de cette recherche** :

- Sensibiliser les praticiens aux recommandations de bonne pratique, concernant la prescription d'AINS chez le sujet âgé.

- Proposer des mesures d'améliorations pendant un nouveau débat.

Nous tenons à vous remercier et à vous exprimer, Docteur, l'expression de nos salutations distinguées.

Bibliographie :

- 1: Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, Borithon_Kopp C. *Non-steroidal anti-inflammatory drug prescribing patterns in general practice: comparison of a general practitioner-based survey and a pharmacy-based survey in France*. *Pharmacoepidemiol Drug* 2001 Juillet; 10 (4): 329-338
- 2: Fournier JP, Lapeyre_Mestre M, Sommet A, Dupouy J, Poutrain J_C, Montastruc J_L, *Laboratory monitoring of patients treated with antihypertensive drugs and newly exposed to non-steroidal anti-inflammatory drugs: a cohort study*. *PLoS ONE* 2012, 7 (3) e 34187
- 3: Lapeyre_Mestre M, Grolleau S, Monstatruc JL. *Advance drug reaction associated with the use of NSAIDs. A case/non case analysis of spontaneous report from the French pharmacovigilance database 2002_2006*. *Funda clin Pharmacol* 2013; 27:223_3
- 4: Blower A.L, Brooks A., Fenn G.c, Hills A., Pearce M.Y, Monart S., Bardhan K.D. *Emergency admissions for upper gastrointestinal disease and their relation to NSAIDs use*. *Aliment Pharmacol Thu* 1997; 11:238_291
- 5: Pouyanne P., Haramburu F, Imbs L, Begaud B. for the French Pharmacovigilance centres (CRPV). *Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study*. *BMJ* 2000; April 15: 1036
- 6: Lazarou J., Pomeran B.H, Corey P.N. *Incidence on adverse drug reactions in hospitalized patients*. *JAMA* 1998 April; 279 (15):1200_1205
- 7 : 2005 HAS. *Anti_ inflammatoires non stéroïdiens. Recommandations pour pratique clinique et références médicales* Concours Méd 1996 ; 118 (suppl.42) :41_56. <http://www.has.fr>
- 8 : Messer J., Reitman D., Sacks H.S, Smith B., Chalmers T.C. *Association of adrenocorticosteroid therapy and peptic ulcer disease*. *N Engl J med* 1983; 309: 21_24
- 9: Bégaud B, Martin K, Fournier A, Haramburu F. *Does age increase the risk of adverse drug reactions?* *Br J Clin Pharmacol* 2002; 54:550_2
- 10 : Michel P, Quenon JL, Djihoud A, Tricaud_Vialle S, de Sarasqueta AM, Domecq S, et al. *Les évènements indésirables graves liés aux soins observés dans les établissements de santé : premiers résultats d'une étude rationnelle*. *Etudes et résultats*.2005. www.sante.gouv.fr/evenements_indesirables_graves_liés_aux_soins_observés_dans_les_etablissements_de_santé_premiers_resultats_d_une_etude_rationnelle.html
- 11 : Legrain S. *Consommation médicamenteuse chez le sujet âgé*.2003 http://www.has_sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/pmsa_synth_biblio_2006_08_28_16_44_51_580.pdf
- 12 : Spurling GK, Mansfield PR, Montgomery BD, Lexchin JDirest J, Ottman N, et al. *Information from pharmaceutical companies and the quality, quantity, and cost of physicians prescribing: a systematic review*. *PLoS Med* 2010; 7 (10): 1000352
- 13 : Levy P, Fanello S, Pivelle J, Parot_Schinkel E, Le grand G, Scmidt JB, Lebopo. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens et risques iatrogènes potentiels : analyse des données de l'Assurance Maladie*, *Rev Med Ass Maladie* 2005 ; 36 (2) ; 153_61
- 14 : Menu D., Brun P., Descmidt P, Zanni J.L, Malbrant A.S, Tilmont C., Boquet T., Grisouard R., Bollotte D. ; Morin C., Binson Y. *Prescriptions des AINS en Bourgogne chez la personne âgée de plus de 70 ans*. *Rev Prat (Paris)* 2004 ; 18 (642) :248_252

Annexe 4. Grille des critères d'évaluation.*

Avant la prescription

Evaluation du risque digestif :

- Critère 1 : un antécédent d'**ulcère gastroduodénal** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 2 : **une absence d'antécédent d'ulcère gastroduodénal** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 3 : un antécédent d'**hémorragie digestive haute ou basse** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 4 : **une absence d'antécédent d'hémorragie digestive haute ou basse** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 5 : un antécédent de **perforation digestive** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 6 : **une absence de d'antécédent de perforation digestive est** renseignée dans le dossier ?

Evaluation du risque cardiovasculaire :

- Critère 7 : **une hypertension artérielle (HTA) non contrôlée** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 8 : un antécédent d'**insuffisance cardiaque chronique (ICC)** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 9 : **une absence d'antécédent d'insuffisance cardiaque** chronique est renseignée dans le dossier ?
- Critère 10 : un antécédent de **cardiopathie ischémique** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 11 : **une absence d'antécédent de cardiopathie ischémique** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 12 : un antécédent d'**accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 13 : **une absence d'antécédent d'accident vasculaire cérébral (AVC) ischémique** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 14 : un antécédent d'**artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 15 : **une absence d'antécédent d'artériopathie oblitérante des membres inférieurs (AOMI)** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 16 : au moins **un facteur de risque cardiovasculaire** (antécédents familiaux, HTA, diabète, dyslipidémie, tabagisme) est renseigné dans le dossier ?
- Critère 17 : **une absence de facteur de risque cardiovasculaire** est renseignée dans le dossier ?

Evaluation du risque rénal :

- Critère 18 : un antécédent d'**insuffisance rénale (aigue ou chronique)** est renseigné dans le dossier ?
- Critère 19 : une absence d'antécédent d'**insuffisance rénale (aigue ou chronique)** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 20 : une **créatinémie datant moins de trois mois** est renseignée dans le dossier ?
- Critère 21 : un traitement par **IEC ou ARAlI ou diurétique** est renseigné dans le dossier ?

Pendant la prescription

- Critère 22 : l'autorisation de mise sur le marché (**I'AMM**) est respectée?
- Critère 23 : le traitement est instauré à **posologie minimale** ?
- Critère 24 : la **durée de prescription** est-elle inférieure à 10 jours ?
- Critère 25 : un **IPP** est prescrit ou est en cours ?

Critère 26 : les **contre-indications absolues** sont-elles respectées ?

Critère 27 : les **AINS à demi-vie longue** sont-ils évités Critère 28 : les **indoliques** sont-ils évités ?

Critère 29 : le **poids** est-il notifié dans le dossier ?

Critère 30 : association avec **médicament à risque d'interaction** ?

a : association avec autre **AINS (quel que soit le mode d'administration)** ?

b : association avec **corticoïdes** ?

c : association avec **AVK** ?

d : association avec **ARAI/IEC** ?

e : association avec **antiagrégant plaquettaire** ?

f : association avec **Inhibiteur recapture sérotonine** ?

g : association avec **diurétiques** ?

Après la prescription

Critère 31 : Informations sur **surveillance des effets indésirables** données ?

A : sur les **effets indésirables digestifs** ?

B : sur les **effets indésirables cardiovasculaires** ?

C : sur les **manifestations cutanées** ?

D : sur les **manifestations infectieuses** ?

Critère 32 : Information et conseils sur **hydratation** donnée ?

Critère 33 : un **contrôle biologique est prescrit** (créatinine, kaliémie) dans les 3 semaines ?

Critère 34 : Information sur risque potentiel **automédication** avec AINS donnée ?

Annexe 5. Document d'informations à destination des patients.

Fiche d'information et de conseils sur les Anti-inflammatoires non stéroïdiens à destination des patients

Ce document a été élaboré pour améliorer les conditions de sécurité pendant l'utilisation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et vous informer sur les risques potentiels médicamenteux et les conduites à tenir.

1/ Qu'est-ce qu'un Anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) ?

Les AINS sont des médicaments utilisés dans de nombreuses indications pour leur propriétés antalgiques (contre la douleur) et anti-inflammatoire (contre des gonflements ou rougeur).

2/ Les AINS sont-ils sans danger ?

La réponse est non. L'utilisation d'AINS peut donner lieu à des effets indésirables comme tous les médicaments. Leur utilisation n'est pas banale et nécessite un avis médical, de préférence chez les personnes âgées.

3/ Quels sont les risques potentiels des AINS ?

Les AINS peuvent donner des effets indésirables en particulier digestifs, rénaux, cardiovasculaires et cutanés.

Risque digestif : - nausées, vomissements

- douleurs abdominales

- **risque d'ulcère gastroduodéal, de saignement digestif ou de perforation**

digestive. Ces complications sont potentiellement dangereuses voire létales. Ce risque est plus élevé chez : les personnes âgées, les fumeurs, en cas d'utilisation de corticoïdes ou d'anticoagulant, en cas d'usage régulier d'alcool.

Risque rénal : - insuffisance rénale aigue (diminution de la capacité des reins à accomplir leurs fonctions)

- Hyperkaliémie (augmentation du potassium dans le sang, néfaste pour le fonctionnement du cœur).

Ce risque est particulièrement plus élevé chez : les personnes âgées, en cas de déshydratation, d'hypertension artérielle, utilisation de certains médicaments antihypertenseurs, d'insuffisance cardiaque ou de cirrhose.

Risque cardiovasculaire : - élévation de la tension artérielle

- Risque d'insuffisance cardiaque, qui peut se manifester par une gêne respiratoire, une prise de poids ou des œdèmes des membres inférieurs (gonflement des jambes).

- Risque de complications cardiovasculaires : infarctus du myocarde (crise cardiaque dans le langage courant), accident vasculaire cérébral (ou attaque cérébrale), artériopathie des membres inférieurs.

Ce risque est plus élevé chez les patients traités pour de l'hypertension artérielle, de l'insuffisance cardiaque ou chez des personnes ayant des antécédents d'évènements cardiovasculaires ou des facteurs de risque cardiovasculaire (diabète, cholestérol, tabac, antécédents familiaux, hypertension artérielle).

Risque cutané : - risque d'allergie avec rougeur sur la peau et gonflement

- risque d'œdème de Quincke ou de réaction allergique sévère, manifestée par une gêne respiratoire importante, ou une faiblesse généralisée persistante.

4/ Quels sont les éléments importants pour une utilisation dans de meilleures conditions de sécurité ?

- **Respecter** la prescription du médecin

- Utiliser le médicament pour **des périodes courtes**, sans jamais dépasser le délai imposé par le médecin et à des doses peu élevées.

- **Inform**er le médecin sur les **différents médicaments** que vous utilisez, y compris les plus récents ou utilisés ponctuellement ++++

- **Inform**er le médecin sur les **pathologies** pour lesquelles vous êtes suivi +++

- **Inform**er le médecin sur vos **antécédents médicaux** en particulier **d'allergie, d'asthme, d'évènements digestifs, cardiovasculaires et rénaux.**

- Ne jamais utiliser un anti-inflammatoire non stéroïdien sans demander l'avis d'un médecin. **Nous vous déconseillons formellement l'automédication.** Il est important de savoir que les risques cités plus haut sont variables dans le temps, et une absence de complication antérieure ne vous protège pas contre ces risques. Certaines spécialités sont en vente libre comme l'ibuprofène (Advil, spidifen, nurofen ...) et certaines pommades comme Voltarene emulgel (diclofénac) ou Ketum (Kétoprofène gél ...).

- **Bien s'hydrater** (Boire de 1,5 à 2 Litre d'eau par jour)

- Réaliser la **prise de sang** de contrôle si elle a été jugé utile par le médecin pour vous.

- Surveillez votre **Tension artérielle** si vous êtes traité pour de l'hypertension artérielle
- Consulter en cas de **fièvre** ou de frissons.

5/ Comment réagir en cas de survenue d'effet indésirables ?

A/ Appelez le 15 si : - dyspnée (gêne respiratoire)

- **douleur thoracique (mal à la poitrine)**
- **sensation de faiblesse d'un membre ou généralisé**
- **difficultés ou troubles de la parole**
- **sensation de gonflement du visage ou de la gorge**

B/ Arrêtez immédiatement le traitement et consultez si :

- nausées, vomissements
- sensation de fatigue inhabituelle
- démangeaisons
- coloration jaune de la peau ou des yeux
- en cas de fièvre ou état grippal
- coloration rouge ou noires des selles
- douleur abdominale
- prise de poids inhabituelle et rapide
- éruption de la peau
- gonflement des jambes ou des mains

Ces différents symptômes sont des signaux d'alerte à prendre en considération et à ne pas sous-estimer. Ils ne sont pas exhaustifs. En cas d'inquiétude sur un éventuel symptôme (ne figurant pas sur cette liste), n'hésitez pas à demander l'avis d'un pharmacien ou de votre médecin.

Permis imprimé.

Titre : Evaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé

RESUME

Introduction : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) font partie des médicaments les plus consommés dans le monde, utilisés dans de nombreuses indications. Mais ils présentent de nombreux effets indésirables potentiellement graves ou mortels et sont fréquemment incriminés dans la iatrogénèse médicamenteuse, en particulier chez le sujet âgé. Dans ce contexte, nous avons réalisé un travail pour évaluer la prescription des AINS chez les sujets âgés de plus de 65 ans, auprès de 6 médecins généralistes, exerçant dans une structure de consultations non programmées. Nos hypothèses étaient que les AINS étaient fréquemment prescrits chez les sujets de plus de 65 ans et que les prescriptions ne respectaient pas systématiquement les recommandations de bonne pratique.

Méthode : Dans un premier temps, nous avons réalisé une étude qualitative basée sur les résultats d'entretiens individuels, réalisés à l'aide de questionnaires. Nous avons pour but de déterminer les habitudes de prescription d'AINS, les connaissances des médecins concernant les AINS, leur rapport aux recommandations et surtout obtenir leur adhésion pour la réalisation d'un audit clinique ciblé. Dans un deuxième temps, nous avons réalisé une étude observationnelle rétrospective en comparant les pratiques des médecins à 34 critères de notre grille d'évaluation, qui a été élaborée selon les différentes recommandations en vigueur. Notre étude quantitative a inclus au total 154 dossiers de sujets âgés de plus de 65 ans, qui ont reçu un AINS par voie générale dans la structure de consultation non programmée, du 1^{er} octobre au 31 décembre 2014.

Résultats : Dans notre étude qualitative, nous avons mis en évidence que les médecins prescrivent fréquemment des AINS, mais à une moindre mesure chez les sujets âgés pour des raisons de fragilité, de polymédication et de polyopathie. Leurs connaissances (effets indésirables, contre-indications, mesures de précautions à mettre en œuvre) concernant les AINS sont très hétérogènes, et la plupart n'avaient pas de connaissances des recommandations concernant la prescription des AINS et la prévention de la iatrogénie chez le sujet âgé.

Dans notre étude quantitative, plus de 10,5% des personnes âgées de plus de 65 ans ont reçu un AINS, avec un respect de l'AMM dans 72% des cas.

Nous avons mis en évidence de nombreux écarts entre la pratique et les référentiels, dont la plupart sont comparables aux données de la littérature, hormis pour le risque digestif, pour lequel le résultat est très bon.

Conclusion : Les recommandations de prescription des AINS semblent mal maîtrisées, ce qui nous a permis de proposer différents axes d'amélioration, au cours d'un débat avec les praticiens étudiés, avec notamment la présentation d'une feuille de surveillance à destination des patients.

