

## Anti-inflammatoires non stéroïdiens et risques iatrogènes potentiels : analyse des données de l'Assurance maladie

### *Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and potential iatrogenic risks: an analysis using the French national health fund's database*

Lévy P<sup>1</sup>, Fanello S<sup>2</sup>, Pivette J<sup>3</sup>, Parot-Schinkel E<sup>4</sup>, Le Grand G<sup>5</sup>, Schoux JB<sup>6</sup>, Le Bodo P<sup>7</sup>

#### Résumé

**Objectif :** Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits en raison de leurs nombreuses actions thérapeutiques ; leur utilisation obéit à des règles de prescription bien codifiées. L'objectif de cette étude était de vérifier la prise en compte des risques inhérents aux prescriptions d'AINS par les omnipraticiens et les rhumatologues de la région des Pays de la Loire.

**Méthode :** Nous avons utilisé les bases de remboursement du régime général de l'Assurance maladie et celles de la Mutualité sociale agricole de la région des Pays de la Loire. Les données recueillies ont été analysées au regard des référentiels médicaux. La population étudiée était définie par les omnipraticiens et les rhumatologues ayant prescrit au moins un AINS pendant la période des mois de septembre et octobre 2001.

**Résultats :** Une proportion importante des patients des rhumatologues (19,5 %) et de ceux des omnipraticiens (13,9 %) bénéficiait d'un traitement par AINS. La protection gastrique associée aux AINS non sélectifs restait faible, notamment chez les patients de 65 ans et plus, tout particulièrement chez les omnipraticiens. La surveillance rénale, en cas d'association à risque, était incomplète pour les patients âgés de 75 ans et plus. L'association à un second AINS ou à un anticoagulant était rare. La connaissance des risques hémorragiques liés à la coprescription d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) semblait limitée.

**Conclusion :** Cette étude a montré que les médecins ne prenaient pas suffisamment en compte les risques inhérents aux prescriptions d'AINS, notamment chez les sujets âgés (risques rénal et digestif).

**Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):153-161**

**Mots-clés :** AINS, iatrogénie, interaction médicamenteuse, base de données, étude observationnelle.

#### Summary

**Aim :** Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly prescribed due to their numerous therapeutic actions and their use requires that well-codified prescription rules be carefully followed. The aim of this study was to see whether general practitioners and rheumatologists in the Pays de la Loire region took into account the inherent risks of NSAIDs when prescribing them.

**Method :** The study material consisted in the information contained in the reimbursement database of the French national health insurance fund's general and agricultural schemes in the Pays de la Loire region. The information gathered was analyzed with respect to accepted medical guidelines. For the study, we enrolled all general practitioners and rheumatologists who had prescribed at least one NSAID during September and October 2001.

**Results :** A large proportion of rheumatologists' (19.5 %) and general practitioners' (13.9 %) patients had been reimbursed for NSAIDs. Gastric protection was rarely associated with non-selective NSAIDs, notably in patients aged 65 years or older, in particular among general practitioners' patients. Monitoring of kidney function, when indicated, remained incomplete in patients aged 75 years or more. Prescribing physicians appeared to insufficiently consider the risks of hemorrhage when serotonin uptake inhibitors (SUI) were co-prescribed.

**Conclusion :** This study showed that physicians do not sufficiently consider the risks inherent in the prescription of NSAIDs, particularly in older subjects (renal and gastrointestinal risks).

**Rev Med Ass Maladie 2005;36(2):153-161**

**Key words :** NSAID, side-effect, drug interaction, database, observational study.

<sup>1</sup> Médecin-conseil, chef de secteur, Echelon local du service médical de Nantes (CNAMTS)

<sup>2</sup> Professeur, Département universitaire de santé publique UFR Médecine - 49045 Angers cedex 01

<sup>3</sup> Médecin-conseil, chef de service, Direction régionale du service médical des Pays de la Loire (CNAMTS)

<sup>4</sup> Interne, Département universitaire de santé publique UFR Médecine - 49045 Angers cedex 01

<sup>5</sup> Médecin-conseil, Echelon local du service médical de Nantes (CNAMTS)

<sup>6</sup> Médecin-conseil, chef de service, Echelon local du service médical de Mulhouse (CNAMTS)

<sup>7</sup> Assistante en exploitation de données, Direction régionale du service médical des Pays de la Loire (CNAMTS)

Adresse pour correspondance : Dr Patrick Lévy, Echelon local du service médical de Nantes (CNAMTS), 9 rue Gaëtan-Rondeau, BP 90329, F-44203 Nantes cedex 2  
e-mail : patrick.levy@elsm-nantes.cnamts.fr

## INTRODUCTION

L'évaluation du rapport bénéfice/risque doit être la base de toute prescription médicamenteuse [1]. Elle doit permettre de répondre à l'une des priorités de la conférence nationale de santé de 1998, reprise dans l'actuelle loi de santé publique<sup>1</sup> : « Réduire la fréquence des événements iatrogéniques évitables à l'hôpital et en ambulatoire » [2].

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutique très utilisée en raison de leur action antipyrétique, antalgique, anti-inflammatoire et antiagrégante. On estime actuellement que plus de 30 millions d'individus utilisent chaque jour des AINS à travers le monde [3]. En France, le nombre de prescriptions contenant des AINS a été évalué à environ 30 millions par an [4]. Compte tenu de l'augmentation de l'espérance de vie et de l'objectif de lutte contre la douleur inscrit dans la loi de santé publique 2004-2008, la prescription des AINS devrait connaître une croissance dans les prochaines années.

En 2001, France entière, le régime général d'assurance maladie *stricto sensu*<sup>2</sup> a remboursé plus de 347 millions d'euros pour la classe des antirhumatismes non stéroïdiens. Celle-ci a été enrichie par la mise sur le marché au cours de l'année 2000 des antirhumatismes spécifiques de la Cox-2 (coxibs) dont la fréquence de prescription a crû rapidement. Les deux spécialités commercialisées (célecoxib et rofécoxib) occupaient, dès 2002, les dixième et douzième rangs en montants présentés au remboursement pour le seul régime général [5].

Afin d'éviter la survenue d'effets indésirables et surtout de complications graves, la prescription des AINS doit obéir à certaines règles [6]. Dans le monde, 260 000 hospitalisations et 26 000 décès par an seraient consécutifs à l'utilisation des AINS, majoritairement du fait de la survenue d'hémorragies digestives [3]. Les AINS sont également responsables de l'apparition d'ulcères et de perforations gastro-duodénales [7-10]. Ces risques digestifs sont essentiellement liés à l'âge [11]. Selon une étude du réseau des centres régionaux français de pharmacovigilance, les hémorragies gastro-intestinales induites par les AINS non sélectifs sont responsables de 9 % des admissions en milieu hospitalier imputables à des effets secondaires du traitement médicamenteux [12]. Ces 12 000 séjours hospitaliers annuels et 177 000 journées d'hospitalisation ont généré une dépense de plus de 30 millions d'euros [13]. La fréquence de ces complica-

tions peut être réduite par la coprescription d'un anti-ulcéreux chez les sujets à risques [6, 14, 15].

Si la tolérance rénale des AINS chez le sujet jeune, sain et bien hydraté est excellente, tout facteur contribuant à la diminution de la filtration glomérulaire (sujet âgé, déshydratation, insuffisance cardiaque) peut, associé à la prise d'un AINS, être responsable d'une insuffisance rénale aiguë [6, 16, 17]. La prise concomitante de certains médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagoniste de l'angiotensine II) expose au même risque [16-19]. Par réaction d'hyper-sensibilité, l'utilisation au long cours des AINS pourrait induire des néphropathies tubulo-interstitielles [6, 17, 20].

Les AINS majorent l'action sur l'hémostase des anticoagulants, de l'héparine et, par extension, des antiagrégants plaquettaires. Ils peuvent ainsi favoriser le saignement des lésions digestives qu'ils induisent [6, 16, 21]. Deux études ont suggéré une augmentation du risque hémorragique lors de l'association d'un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (IRS) avec un AINS [22, 23], multipliant par plus de quinze le risque d'hémorragie gastro-intestinale.

L'Union régionale des caisses d'assurance maladie (URCAM) des Pays de la Loire a mené, en 2001, en collaboration avec le département de santé publique de la Faculté de médecine d'Angers, une étude sur les prescriptions d'AINS. L'objectif principal de cette étude était de vérifier, par une analyse rétrospective observationnelle sur l'ensemble de la région, la prise en compte du risque iatrogène de toute prescription d'AINS. Omnipraticiens et rhumatologues étant à l'origine de 90 % des montants remboursés d'AINS [5], notre étude s'est limitée à ces deux catégories de prescripteurs.

## MÉTHODES

Pour évaluer la prise en compte par chaque prescripteur des risques inhérents aux AINS, nous avons effectué une étude rétrospective en exploitant les informations issues des bases de remboursements régionales de deux régimes d'assurance maladie<sup>3</sup>, sans retour à la prescription et sans sollicitation des prescripteurs et des patients.

Nous avons analysé les prescriptions d'AINS au regard des fiches de transparence de l'Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS) [24], des recommandations et des référé-

<sup>1</sup> Loi n° 2004-806 du 9 août 2004 relative à la politique de santé publique (JO du 11 août 2004).

<sup>2</sup> Le régime général *stricto sensu* exclut les sections locales mutualistes (Mutuelle générale de l'éducation nationale, Mutuelle de la fonction publique, Mutuelle générale des postes et télécommunications, mutuelles étudiantes, etc.).

<sup>3</sup> Régime général d'assurance maladie *stricto sensu* et Mutualité sociale agricole (hors groupement des assureurs maladie des exploitants agricoles : GAMEX).

rences médicales de l'Agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) [6].

### 1. Population étudiée

L'étude est basée sur deux populations des cinq départements des Pays de la Loire (Loire Atlantique, Maine et Loire, Mayenne, Sarthe et Vendée) : les omnipraticiens et leurs patients s'étant fait rembourser un AINS prescrit durant les mois de septembre et octobre 2001 d'une part, et les rhumatologues (libéraux et hospitaliers à activité libérale) et leurs patients s'étant fait rembourser un AINS prescrit durant la même période d'autre part.

En l'absence de codage des pathologies dans les bases de données, le motif de la prescription ne pouvait pas être connu. Nous avons donc pris en compte tous les AINS non sélectifs qu'ils aient été prescrits dans un but anti-inflammatoire ou antalgique et les AINS sélectifs (coxibs), à l'exclusion des topiques et des spécialités à base d'acide acétylsalicylique quel qu'en soit le dosage.

### 2. Recueil des données

Nous avons recueilli pour chaque patient des deux populations les éléments suivants : l'identification et la spécialité du prescripteur, les remboursements d'AINS et de certains médicaments pouvant interférer, avec les remboursements d'examen biologiques et la prise en charge d'un séjour en milieu hospitalier.

### 3. Critères de jugement

Nous avons évalué la pratique collective des deux populations de médecins à partir de six indicateurs concernant leurs patients sous AINS :

#### a) Exposition aux AINS

Le nombre de patients avec au moins une prescription d'AINS, rapporté au nombre de patients avec au moins un acte, a été retenu comme indicateur d'exposition au risque (un patient avec acte correspondait à un bénéficiaire pour lequel a été retrouvé dans les bases de remboursement un acte effectué pendant la période de l'étude, quelle que soit sa nature : consultation, visite ou tout autre acte inscrit à la Nomenclature générale des actes professionnels). Les patients ont été répartis, en fonction de leur âge, en quatre classes dont les amplitudes ont été déterminées au regard des indications des fiches de transparence [24] ou des données de la littérature [11, 25] : 0-14 ans, 15-64 ans, 65-74 ans, 75 ans et plus.

#### b) Prise en compte du risque digestif par le prescripteur de l'AINS

Nous avons dénombré, parmi les patients sous AINS, ceux à qui le prescripteur de l'AINS avait également prescrit un anti-ulcéreux au cours de la période des deux mois de l'étude. Un âge égal ou supérieur à 65 ans étant un des facteurs de risque digestif reconnus selon les données de la littérature [11], nous avons regroupé les classes d'âge précédentes selon ce critère. Nous avons inclus dans l'étude tous les anti-ulcéreux (antihistaminiques de type II, inhibiteurs de la pompe à protons, agonistes des prostaglandines et sucralfate), quelles que soient leurs indications.

L'étude du CREDES [26] sur le suivi de la montée en charge des coxibs ne mettait pas en évidence, dès le mois de juillet 2002, de différence notable entre AINS non sélectifs et sélectifs en matière de prescription de protecteurs gastriques. Nous avons comparé la protection gastrique des patients des omnipraticiens et des rhumatologues en fonction du caractère sélectif ou non de l'AINS. Un patient ayant eu durant la période d'étude les deux types d'AINS a été comptabilisé parmi les patients sous AINS non sélectifs.

#### c) Risques liés à certaines associations médicamenteuses

L'association de deux AINS, y compris d'AINS à doses antalgiques, n'est pas recommandée. L'efficacité n'est pas meilleure et les effets indésirables se potentialisent [6, 16]. Nous avons dénombré les patients avec au moins une association de deux AINS sur une même prescription. En l'absence de retour à l'ordonnance, nous n'avons pas considéré comme une redondance deux prescriptions distinctes d'AINS pendant la période étudiée. Pour la même raison, nous avons exclu de notre étude les prescriptions comportant l'association d'un AINS injectable avec un AINS *per os*, en faisant l'hypothèse qu'ils pouvaient être prescrits pour être administrés successivement.

L'association d'un AINS et d'un anti-vitamine K (AVK) est déconseillée et nécessite une surveillance stricte de l'INR (International Normalized Ratio) [27]. Cette association surexpose le patient au risque hémorragique [6, 16, 17]. Nous avons dénombré les patients avec au moins une association de ce type sur une même prescription. Nous n'avons pas pu retrouver la réalisation de l'INR, cet acte n'étant pas codifié à la Nomenclature des actes de biologie médicale lors de notre étude. Sa codification a été créée par l'arrêté du 11 juin 2003.

Deux publications ont mis l'accent sur la majoration du risque hémorragique digestif lors de l'association d'un AINS avec un inhibiteur spécifique de la recapture de la sérotonine (IRS) [22, 23]. Nous

avons souhaité évaluer la prise en compte de cette notion récente par les prescripteurs en dénombrant les patients sous AINS ayant eu au moins une prescription d'un IRS pendant les deux mois de l'étude.

L'association aux AINS de certains médicaments (diurétiques, inhibiteurs de l'enzyme de conversion, antagonistes de l'angiotensine II) nécessite une surveillance de la fonction rénale [6, 16-18]. Nous avons recherché les prescriptions d'un de ces médicaments au cours des deux mois d'étude. Nous avons estimé que l'évaluation de la fonction rénale avait été faite lorsque nous avons identifié, pendant la période de deux mois du recueil et les dix mois la précédant (soit du 1<sup>er</sup> novembre 2000 au 31 octobre 2001), un dosage de la créatininémie et/ou de l'urée plasmatique. Lorsque le patient avait été hospitalisé, nous avons présumé qu'il avait bénéficié d'un bilan rénal au cours de son séjour. Les risques étant plus importants chez la personne âgée, nous avons regroupé les classes d'âge inférieures à 75 ans [25].

#### 4. Traitement et analyse des données

Après accord de la Commission nationale informatique et libertés (CNIL), les données des deux régimes ont été fusionnées et exploitées avec le logiciel SPSS® (Statistical package for social science, version 9).

Notre étude s'intéressait au comportement de l'ensemble des médecins de chaque population et les indicateurs utilisés se référaient aux patients de chaque médecin. Aussi, un patient a été comptabilisé autant de fois qu'il a vu de médecins différents. La période de deux mois de prescription médicale (septembre-octobre 2001) retenue pour cette étude a été analysée comme un échantillon. Les principaux résultats sont présentés avec des intervalles de confiance calculés au risque  $\alpha$  de 5 %.

Pour certains indicateurs, nous avons comparé les pratiques observées des omnipraticiens et des rhumatologues en utilisant les tests de comparaison des répartitions (chi<sup>2</sup>).

## RÉSULTATS

Durant les mois de septembre et octobre 2001, 3 107 omnipraticiens et 80 rhumatologues ont effectué au moins un acte médical. Parmi ceux-ci, 2 992 omnipraticiens et l'ensemble des rhumatologues ont prescrit au moins une fois un AINS. Notre étude s'est intéressée à ces prescripteurs.

### 1. Exposition aux AINS

Près d'un patient sur sept des omnipraticiens (13,9 %  $\pm$  0,05, soit 271 731 patients) et près d'un patient sur cinq des rhumatologues (19,5 %  $\pm$  0,4, soit 6 195 patients) ont bénéficié au moins d'une prescription d'un AINS (tableau I). Il s'agissait d'un AINS non sélectif dans 89,9 % des cas chez les omnipraticiens *versus* 71,3 % chez les rhumatologues ( $p < 0,0001$ ). Les omnipraticiens avaient prescrit un AINS sélectif et un non-sélectif à 1,2 % de leurs patients, les rhumatologues à 1,3 %.

### 2. Prise en compte du risque digestif

Toutes classes d'âge confondues, et quel que soit le type d'AINS prescrit, les rhumatologues associaient des anti-ulcéreux aux AINS dans 33,2 %  $\pm$  1,6 des cas, les omnipraticiens dans 15,1 %  $\pm$  0,1 des cas ( $p < 0,0001$ ). Chez les omnipraticiens, la protection gastrique par prescription d'un anti-ulcéreux était liée à l'âge du patient : 11,9 %  $\pm$  0,1 avant 65 ans et 30,5 %  $\pm$  0,5 après 65 ans ( $p < 0,0001$ ). Elle l'était également chez les rhumatologues mais dans une moindre mesure : 33 %  $\pm$  1,5 *versus* 35,1 %  $\pm$  2,1 ( $p < 0,0001$ ). La répartition des deux populations

Tableau I

Répartition selon la classe d'âge des patients des omnipraticiens et des rhumatologues prescripteurs d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). N = 1 983 363 (région des Pays de la Loire – septembre-octobre 2001).

Classe d'âge des patients	Patients des omnipraticiens			Patients des rhumatologues		
	Patients avec actes Effectif	Patients sous AINS		Patients avec actes Effectif	Patients sous AINS	
		Effectif	% ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>		Effectif	% ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>
[0-15ans[	395 337	46 751	11,8 ( $\pm$ 0,1)	548	29	5,3 ( $\pm$ 1,9)
[15-65ans[	1 124 072	176 345	15,7 ( $\pm$ 0,1)	20 016	4 233	21,5 ( $\pm$ 0,6)
[65-75ans[	227 482	27 752	12,2 ( $\pm$ 0,1)	6 681	1 263	18,9 ( $\pm$ 0,9)
[75ans et +	204 719	20 883	10,2 ( $\pm$ 0,1)	4 508	670	14,9 ( $\pm$ 1,0)
<b>Total</b>	<b>1 951 610</b>	<b>271 731</b>	<b>13,9 (<math>\pm</math>0,05)</b>	<b>31 753</b>	<b>6 195</b>	<b>19,5 (<math>\pm</math>0,4)</b>

<sup>a</sup> % ( $\pm$  IC) : pourcentage en ligne et intervalle de confiance à 95 %.

Tableau II  
Répartition des patients des omnipraticiens et des rhumatologues sous anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et anti-ulcéreux (AU) : selon la classe d'âge et le type d'anti-inflammatoire prescrit.  
N = 277 926 (région des Pays de la Loire – septembre-octobre 2001).

Classe d'âge des patients	Type d'Ains prescrit	Patients des omnipraticiens sous AINS (n1 = 271 731)		Patients des rhumatologues sous AINS (n2 = 6 195)		p
		Effectif	Patients sous AINS + AU % ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>	Effectif	Patients sous AINS + AU % ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>	
< 65ans	AINS non sélectif	212 973	11,6 ( $\pm$ 0,1)	3 339	40,4 ( $\pm$ 1,5)	< 0,0001
	Coxib	10 123	16,8 ( $\pm$ 0,7)	923	6,3 ( $\pm$ 1,6)	< 0,0001
≥ 65ans	AINS non sélectif	34 717	34,4 ( $\pm$ 0,4)	1 160	53,8 ( $\pm$ 2,9)	< 0,0001
	Coxib	13 918	20,5 ( $\pm$ 0,7)	773	7,0 ( $\pm$ 1,8)	< 0,0001
<b>Total</b>	<b>AINS non sélectif</b>	<b>247 690</b>	<b>14,8 (<math>\pm</math> 0,1)</b>	<b>4 499</b>	<b>43,9 (<math>\pm</math> 1,3)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>
	<b>Coxib</b>	<b>24 041</b>	<b>18,9 (<math>\pm</math> 0,5)</b>	<b>1 696</b>	<b>6,6 (<math>\pm</math> 1,2)</b>	<b>&lt; 0,0001</b>

<sup>a</sup> % ( $\pm$  IC) : pourcentage en ligne et intervalle de confiance à 95 %.

sous AINS et anti-ulcéreux en fonction de la classe d'âge et du type d'AINS prescrit figure dans le tableau II.

### 3. Risques liés à certaines associations médicamenteuses

L'association de deux AINS sur une même prescription a été retrouvée chez 3 049 patients des omnipraticiens et 26 patients des rhumatologues. Elle émanait de 1 352 omnipraticiens (45,2 % des omnipraticiens inclus dans l'étude) et de 13 rhumatologues. Le nombre de patients ayant ce type d'association variait de un chez 709 omnipraticiens à 75 chez un seul omnipraticien.

L'association AINS-AVK, sur une même prescription, a été retrouvée chez 699 patients des omnipraticiens. Elle émanait de 511 omnipraticiens.

L'association avec un IRS a été retrouvée chez 12 394 patients des omnipraticiens (4,6 %  $\pm$  0,1) et 398 patients des rhumatologues (6,4 %  $\pm$  0,6). Ces associations concernaient 2 555 omnipraticiens et 67 rhumatologues prescripteurs de l'AINS. Elles émanaient d'un même prescripteur pour 80,1 %  $\pm$  0,7 des patients lorsque le prescripteur de l'AINS était un omnipraticien et pour 6,5 %  $\pm$  2,5 des patients lorsqu'il s'agissait d'un rhumatologue. Durant les deux mois de notre étude, 2 763 omnipraticiens et 75 rhumatologues ont prescrit des AINS chez des patients ayant par ailleurs d'autres traitements, justifiant un renforcement de la surveillance de la fonction rénale. L'évaluation de cette dernière a été retrouvée chez 64,3 %  $\pm$  0,5 de ces patients chez les omnipraticiens *versus* 74,1 %  $\pm$  2,7 de ces patients chez les rhumatologues (tableau III). La validation de la surveillance de la fonction rénale reposait uniquement sur la notion

Tableau III  
Répartition des patients sous association anti-inflammatoire non stéroïdien / diurétique, inhibiteur de l'enzyme de conversion ou antagoniste de l'angiotensine II selon leur âge et la spécialité du prescripteur et pourcentage ayant bénéficié d'une surveillance de la fonction rénale. N = 35 946 (région des Pays de la Loire – septembre-octobre 2001).

Classe d'âge des patients	Patients des omnipraticiens		Patients des rhumatologues		p
	Patients sous association	% ayant bénéficié d'une surveillance de la fonction rénale ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>	Patients sous association	% ayant bénéficié d'une surveillance de la fonction rénale ( $\pm$ IC) <sup>a</sup>	
< 75 ans	23 660	61,4 ( $\pm$ 0,5)	754	72,9 ( $\pm$ 2,7)	< 0,05
≥ 75 ans	11 364	70,5 ( $\pm$ 0,5)	268	77,2 ( $\pm$ 2,6)	NS <sup>b</sup>
<b>Total</b>	<b>34 924</b>	<b>64,3 (<math>\pm</math> 0,5)</b>	<b>1 022</b>	<b>74,1 (<math>\pm</math> 2,7)</b>	<b>&lt; 0,05</b>

<sup>a</sup> ( $\pm$  IC) : intervalle de confiance à 95 %.

<sup>b</sup> NS : non significatif.

d'une hospitalisation pour 3,7 % des patients des omnipraticiens et 2,4 % des patients des rhumatologues.

## DISCUSSION

Notre étude était limitée aux bénéficiaires du régime général de l'Assurance maladie *stricto sensu* ainsi qu'à ceux de la Mutualité sociale agricole (hors GAMEX) de la région des Pays de la Loire. Cependant, ces deux régimes assurent la couverture de 85,5 % de la population de la région<sup>4</sup>. L'objectif étant d'observer le comportement des prescripteurs, on peut estimer que leur pratique ne soit pas influencée par le régime de protection sociale du patient.

Le taux de codage des médicaments n'était pas totalement exhaustif (ce taux était de 90,5 % lors de l'étude pour le seul régime général), ce qui peut être une source de sous-estimation de la population réellement exposée aux AINS. Compte tenu du mode de constitution de l'échantillon, seuls les médicaments prescrits et remboursés par l'Assurance maladie ont été pris en compte. De plus, nous ignorons si ces AINS ont été effectivement consommés par les patients. Seule une étude spécifique complémentaire auprès de ceux-ci pourrait permettre d'appréhender ces phénomènes connus mais difficiles à évaluer. Parallèlement, les patients ayant eu recours à l'automédication [28] et à la vente libre de certaines molécules de la famille des AINS échappent à notre étude. En conséquence, les choix que nous avons faits et les contraintes rencontrées ont pu sous-estimer le nombre de patients sous AINS ou sous associations médicamenteuses déconseillées ou contre-indiquées.

Notre échantillon a été constitué sur une période de deux mois (septembre et octobre 2001). Si la prescription des AINS peut être soumise à des variations saisonnières liées aux motifs de prescription (pathologies rhumatologiques, pathologies infectieuses virales, etc.), la prise en compte des risques par les prescripteurs ne devrait pas être différente dans le temps, ceux-ci n'étant pas obligatoirement liés à la durée d'exposition aux AINS.

Durant les deux mois étudiés, 13,9 % des patients des omnipraticiens prescripteurs d'AINS ont été exposés au moins une fois à ce type de molécule. Une étude française portant sur 4 643 patients ayant consulté 126 omnipraticiens au cours de deux journées retrouvait des chiffres moins importants puisqu'elle concluait que 11,7 % d'entre eux prenaient des AINS [29]. Cette différence peut s'expliquer par nos choix méthodologiques. Nous ne nous

sommes intéressés qu'aux prescripteurs d'AINS et avons donc exclu les omnipraticiens non prescripteurs d'AINS ainsi que leurs patients, surestimant ainsi ce taux d'exposition. A l'opposé, notre étude excluait l'ensemble des médicaments dont le principe actif était l'acide acétylsalicylique, à l'inverse de nombre d'études s'intéressant au risque gastro-intestinal lié à l'exposition aux AINS [11, 29, 30].

Nous n'avons évalué le risque digestif lié à la prise d'un AINS que lorsque les prescriptions émanaient du même prescripteur. Le nombre d'associations AINS-anti-ulcéreux a donc été sous-estimé, certains patients ayant pu bénéficier d'un tel traitement prescrit par un autre praticien. On constate que la protection gastrique associée aux AINS non sélectifs reste faible, notamment chez les sujets de 65 ans et plus. Chez ces derniers, seul un tiers des patients des omnipraticiens et la moitié de ceux des rhumatologues ont bénéficié d'une telle protection. La gastroprotection des sujets âgés de 65 ans et plus est cependant moins importante dans notre étude que dans celle réalisée en Bourgogne au cours de l'année 2001. Ses auteurs faisaient état d'une prescription associée de gastroprotecteurs dans 50 % des cas [31]. Ce constat paraît paradoxal lorsque l'on sait que la nécessité d'une protection de la muqueuse gastrique en cas de prise d'AINS a été évoquée depuis longtemps chez les patients à risque dont ceux âgés de 65 ans et plus. Selon certains auteurs, le risque relatif de complications gastro-intestinales pourrait atteindre 7,1 dans cette population [11]. Au moins deux hypothèses peuvent être proposées face à notre constat : la plus pessimiste serait celle d'une prise en compte incomplète, de la part du prescripteur, du facteur de risque « âge » du patient ; la seconde hypothèse est celle d'une pondération, de la part du médecin, du caractère systématique de la co-prescription d'une gastroprotection chez le sujet âgé de 65 ans et plus qui reçoit un AINS dès lors que ce dernier a été bien toléré sur le plan digestif lors des précédentes expositions à ce type de molécule. Cette attitude, si elle s'avère vérifiée, paraît préjudiciable au patient. En effet, une étude a montré que 38 à 49 % des sujets âgés porteurs d'un ulcère gastro-duodénal ne se plaignaient d'aucune douleur abdominale [32]. L'absence de protection gastrique lors de la prescription d'un AINS chez ces sujets représenterait une perte de chance pour le patient asymptomatique sur le plan digestif. Certains auteurs estiment que la mortalité par complication hémorragique est multipliée par deux par tranche d'âge de cinq ans à partir de 65 ans [33].

Lorsque les AINS prescrits sont des coxibs, les taux de protection gastrique sont nettement plus faibles chez les rhumatologues, quel que soit l'âge des

<sup>4</sup> Source : Union régionale des Caisses d'assurance maladie des Pays de la Loire – données démographiques 2001.

patients, et chez les omnipraticiens, uniquement pour les patients de 65 ans et plus. Lorsque les prescriptions de coxibs sont réalisées par des omnipraticiens, elles sont plus souvent associées à des anti-ulcéreux chez les patients de moins de 65 ans. S'il s'agit d'un choix préférentiel motivé par la connaissance d'un risque digestif, on peut s'interroger sur l'apport des coxibs s'ils sont fréquemment associés à un anti-ulcéreux alors qu'il n'existe pas, à notre connaissance, d'étude comparative publiée sur l'apport d'un anti-ulcéreux en fonction du type de l'AINS.

On peut également s'interroger sur la fréquence élevée de l'association d'un protecteur gastrique aux AINS non sélectifs faite par les rhumatologues chez les sujets de moins de 65 ans : ces prescriptions sont-elles en contradiction avec les recommandations ou sont-elles motivées par une surexposition de cette population au risque gastrottoxique ? S'agissant de spécialistes ayant pour habitude de prendre en charge des patients présentant des pathologies rhumatologiques chroniques (arthrose, polyarthrite rhumatoïde, spondylarthrite ankylosante, etc.) justifiant une exposition prolongée aux AINS, la deuxième hypothèse paraît plus vraisemblable. Seule une étude complémentaire spécifique, descriptive de cette population, pourrait nous apporter des informations étayant cette hypothèse.

La meilleure tolérance digestive des coxibs [34, 35] a été remise en cause dans un article publié dans la revue *British Medical Journal* [36]. Les auteurs y critiquent les résultats de l'étude CLASS estimant que la publication qui en avait été faite ne rapportait que les résultats favorables au célécoxib en se limitant à six mois d'exposition. L'AFSSAPS, dans sa lettre aux prescripteurs en date du 28 juin 2002 [37] puis en juillet 2004 [38], reprenant les conclusions de l'Agence européenne du médicament [39], rappelait que la prescription des coxibs nécessitait les mêmes précautions et la même surveillance que celles des AINS non sélectifs. Après le retrait du marché du rofécoxib, ces recommandations restent valables pour les autres coxibs encore commercialisés. Une étude portant sur les données de juin 2003 du régime général de l'Assurance maladie *stricto sensu* de la région Midi-Pyrénées [40] a montré que les prescripteurs avaient le même comportement vis-à-vis du risque digestif des coxibs et des AINS non sélectifs.

Si l'association de deux AINS per os par un même prescripteur à une même date, après exclusion des spécialités à base d'aspirine, reste peu fréquente (un peu plus de 1 % des patients des omnipraticiens), ces prescriptions émanent de plus de quatre généralistes sur dix. Pourtant, l'augmentation du risque iatrogène du fait de l'association de deux

AINS est clairement établie et existe quelles que soient les indications thérapeutiques [41, 42].

Durant les deux mois de l'étude, seuls 699 patients des omnipraticiens étaient traités par un AINS associé à un AVK. Cette association est déconseillée mais possible en cas de nécessité et en l'absence d'alternative thérapeutique. Suivant les recommandations de l'AFSSAPS, des contrôles de l'INR doivent être réalisés une fois par semaine durant les deux premiers mois [27]. Cette précaution concerne tous les AINS y compris les coxibs [43].

Plusieurs publications concluent que les associations de deux AINS ou d'un AINS avec un AVK sont responsables de la majorité des hospitalisations consécutives à la prise d'AINS [12, 13, 44, 45].

La notion de risque hémorragique potentiel de l'association AINS-IRS était récente au moment de l'étude, une seule publication en faisait état [22]. Ceci explique certainement que 4,6 % des patients des omnipraticiens et 6,4 % des patients des rhumatologues bénéficiaient d'une telle association.

Notre étude sous-estime le nombre de patients sous AINS nécessitant une surveillance rénale car nous n'avons retenu que certaines associations néphrotoxiques. Le premier facteur de risque reste cependant l'âge [25], la surveillance rénale devant être systématique chez tout patient de 75 ans et plus sous AINS. Alors que nous avons assimilé la réalisation d'un seul dosage de la créatininémie et/ou de l'urée plasmatique ou une hospitalisation dans l'année précédant la prescription à une surveillance de la fonction rénale, seuls sept patients de 75 ans et plus sur dix avaient bénéficié d'une telle surveillance. La récente mise sur le marché des coxibs n'explique pas ces faibles taux de surveillance rénale. En effet, les coxibs n'ont pas fait preuve à ce jour d'une meilleure tolérance rénale [37, 46, 47]. Notre constat peut être rapproché de ceux faits à l'issue d'autres travaux français. L'étude sur la prise en charge de l'hypertension artérielle sévère, réalisée par les principaux régimes d'assurance maladie en France au cours de l'année 1999, montrait que moins de huit patients sur dix sous traitement anti-hypertenseur bénéficiaient d'une surveillance de la fonction rénale sur une période d'un an [48].

## CONCLUSION

Les AINS restent des médicaments très largement prescrits, tant par les omnipraticiens que par les rhumatologues. Les omnipraticiens associent peu de protecteurs gastriques aux AINS, particulièrement chez les patients de 65 ans et plus. Chez les patients plus jeunes, ils associent plus souvent un anti-ulcéreux lorsque l'AINS est un coxib. Les rhumatologues ont moins souvent recours à un protecteur gastrique lorsqu'ils prescrivent des coxibs quel

que soit l'âge du patient. Il faut nuancer ce constat, notre étude étant antérieure aux recommandations de l'AFSSAPS de juin 2002 rappelant aux médecins les précautions d'utilisation de cette nouvelle classe pharmacologique.

L'association d'un AINS et d'un anticoagulant, en particulier d'un AVK, est potentiellement dangereuse. Les médecins semblent avoir intégré cette notion de dangerosité, notre étude n'ayant retrouvé que peu d'associations de ce type. De même, les prescripteurs associent rarement plusieurs AINS. A l'inverse, les omnipraticiens semblent sous-estimer le risque rénal lié à la prescription des AINS et majoré par la prescription conjointe de certaines spécialités.

Ce constat vaut pour les personnes âgées, chez lesquelles le risque est maximal du fait de l'altération de la fonction rénale.

Malgré le développement et la diffusion des recommandations professionnelles sous l'égide de l'ANAES, leur application effective par le corps médical n'est pas optimale. La modification du comportement reste très variable d'un professionnel à un autre. Plusieurs hypothèses, liées à des facteurs individuels et collectifs, comme cela a été écrit par certains auteurs [49], peuvent être évoquées pour expliquer ce constat. Du point de vue individuel, le plus important est probablement la motivation du professionnel de santé à changer son comportement dans sa pratique.

#### Remerciements

Les auteurs remercient l'URCAM des Pays de Loire pour avoir facilité cette étude, les Caisses primaires d'assurance maladie des départements de la région des Pays de la Loire, la Mutualité sociale agricole ainsi que les membres du groupe projet.

Ils remercient également pour leur précieuse aide à la rédaction de cet article : Dre Valérie Bourgeot (Service médical de Nantes) et Dr Anicet Chaslerie (Service médical de Saint-Nazaire).

#### RÉFÉRENCES

- Begaud B. Le rapport bénéfice/risque. In : Boissel JP, Caulin C, Teule M, eds. Colloque Inserm. Actualité et Perspectives. 1990;204:179-82.
- Bonnet de Paillerets F, ed. Accidents iatrogéniques. Conférence nationale de santé : rapport 1998. Paris : Ministère de l'emploi et de la solidarité ;1998. p.15-21.
- Larousse C, Veyrac G. Les inhibiteurs de Cox-1 et Cox-2, données cliniques : quelles alertes possibles en pharmacovigilance ? *Thérapie* 2000;55:21-8.
- Clinard F, Sgro C, Bardou M, Dumas M, Hillon P, Bonithon-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 Saf* 2001;10:329-38.
- Caisse nationale de l'assurance maladie des travailleurs salariés (CNAMTS). MEDIC'AM. Les médicaments remboursés par le régime général d'assurance maladie au cours des années 2001 et 2002. Paris : CNAMTS ; juillet 2003. ([www.ameli.fr](http://www.ameli.fr))
- Agence nationale pour le développement de l'évaluation médicale (ANDEM). Recommandations et références médicales : Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Paris : ANDEM ; 1996. ([www.anaes.fr](http://www.anaes.fr))
- Straus WL, Ofmann JJ. Gastrointestinal toxicity associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Epidemiologic and economic issues. Gastroenterol Clin North Am* 2001;30:895-920.
- Aalykke C, Lauristen K. Epidemiology of NSAID - related gastroduodenal mucosal injury. *Best Pract Res Clin Gastroenterol* 2001;15:705-22.
- Laporte JR, Carne X, Vidal X, Moreno V, Juan J. Upper gastrointestinal bleeding in relation to previous use of analgesics and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Lancet* 1991; 337:85-9.
- Begaud B, Chaslerie A, Carne X, et al. Upper gastrointestinal bleeding associated with analgesics and NSAID use: a case-control study. *J Rheumatol* 1993;20:1443-4.
- Bollini P, Garcia Rodriguez LA, Perez Gutthann S, Walker AM. The impact of research quality and study design on epidemiologic estimates of the effect of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on upper gastrointestinal tract disease. *Arch Intern Med* 1992;152:1289-95.
- Pouyanne P, Havamburu F, Imbs JL, Begaud B. Admissions to hospital caused by adverse drug reactions: cross sectional incidence study. *BMJ* 2000;320:1036-9.
- Detourmay B, Fagnani F, Pouyanne P, et al. Coût des hospitalisations pour effets indésirables médicamenteux. *Thérapie* 2000;55:137-9.
- Prescrire rédaction. Quand associer un IPP à un AINS ? *Rev Prescr* 2001;21:634-5.
- Rostom A, Wells G, Tugwell P, Welch V, Dube C, McGowan J. The prevention of chronic NSAID induced upper gastrointestinal toxicity: a Cochrane collaboration metaanalysis of randomized controlled trials. *J Rheumatol* 2000;27:2003-14.
- Bannwarth B. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. Principes et règles d'utilisation. *Rev Prat* 2001;51:775-82.
- Berenbaum F. Anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Rev Prat* 2003; 53:502-6.
- Adhiyaman V, Asghar M, Oke A, White AD, Shah IU. Nephrotoxicity in the elderly due to co-prescription of angiotensin converting enzyme inhibitors and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *J R Soc Med* 2001;94:512-4.
- Strumer T, Erb A, Keller F, Gunther KP, 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;111:521-7.
- Eknoyan G. Current status of chronic analgesic and nonsteroidal anti-inflammatory drug nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1994;3:182-8.
- Bannwarth B. Concomitant treatment with nonsteroidal anti-inflammatory drugs and vitamin K antagonists: critical appraisal of the recommendations issued by the French Agency for Healthcare Product Safety. *Joint Bone Spine* 2001;68:451-3.
- De Abajo FJ, Garcia Rodriguez LA, Montero D. Association between selective serotonin reuptake inhibitor and upper gastrointestinal bleeding: population based case-control study. *BMJ* 1999;319:1106-9.
- Dalton SO, Johansen C, Mellenkjaer L, Norgard B, Sorensen H.T, Olsen JH. Use of selective serotonin reuptake inhibitors and risk of upper gastrointestinal track bleeding: a population base cohort study. *Arch Intern Med* 2003;163:59-64.
- Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Fiches de transparence : anti-inflammatoires non stéroïdiens. Paris : AFSSAPS ; 1999. ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr))
- Viron B. Augmentation de la créatininémie chez les plus de 75 ans. *Concours Med* 2002;124:2431-36.



26. Faggionato U, Pigeon M, Naudin F, Sermet C, Fagnani F, Le Jeune P. La diffusion des anti-COX 2 dans la prescription des médecins. *Question d'économie de la santé* 2002. (60). ([www.irdes.fr](http://www.irdes.fr))
27. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Les médicaments antivitaminiques K : mise au point sur les AVK. Paris : AFSSAPS ; septembre 2001.
28. Pouillard J. Risques et limites de l'automédication. *Bulletin national de l'Ordre des médecins* 2001. (4). ([bulletin.conseil-national.medecin.fr](http://bulletin.conseil-national.medecin.fr))
29. Moore N, Verschuren X, Montout C, Callens J, Kong SX, Begaud B. Excess costs related to non-steroidal anti-inflammatory drug utilization in general practice. *Thérapie* 2000;55:133-6.
30. Langman MJ. Ulcer complications associated with anti-inflammatory drug use. What is the extent of the disease burden ? *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2001;10:13.
31. Clinard F, Bardou M, Sgro C, et al. Non-steroidal anti-inflammatory and cytoprotective drug co-prescription in general practice. A general practitioner-based survey in France. *Eur J Clin Pharmacol* 2001;57:737-43.
32. Hilton D, Iman N, Burke GJ, et al. Absence of abdominal pain in older persons with endoscopic ulcers: a prospective study. *Am J Gastroenterol* 2001;96:380-4.
33. Florent C, Zalberg M. Prévalence des hémorragies digestives hautes associées aux AINS : Enquête épidémiologique prospective. *Concours Med* 1993;115:94-8.
34. Bombardier C, Laine L, Reicin A, et al. Comparison of upper gastrointestinal toxicity of rofecoxib and naproxen in patients with rheumatoid arthritis. VIGOR Study Group. *N Engl J Med* 2000;343:1520-8.
35. Silverstein FE, Faisch G, Goldstein JL, et al. Gastrointestinal toxicity with celecoxib vs nonsteroidal anti-inflammatory drugs for osteoarthritis and rheumatoid arthritis: the CLASS study: A randomized controlled trial. Celecoxib Long-Term Arthritis Safety Study. *JAMA* 2000;284:1247-55.
36. Jüni P, Rutjes A, Dieppe PA. Are selective COX 2 inhibitors superior to traditional nonsteroidal anti-inflammatory drugs ? *BMJ* 2002;324:1287-8.
37. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Recommandations sur la prescription et surveillance d'un traitement par Coxib. Paris : AFSSAPS ; 28 juin 2002.
38. Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSAPS). Mise au point sur la sécurité et l'emploi des coxibs (inhibiteurs spécifiques de la cyclo-oxygénase 2). Paris : AFSSAPS ; juillet 2004. ([www.afssaps.fr](http://www.afssaps.fr))
39. The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products Committee for Proprietary Medicinal Products (CPMP) opinion following an article 31 referral for all medicinal products containing celecoxib, etoricoxib, parecoxib, rofecoxib or valdecoxib – Scientific conclusions. 30 avril 2004. ([www.emea.eu.int](http://www.emea.eu.int)).
40. Montastruc JL, Lapèyre-Mestre M, Gony M, Lugardon S, Bagheri H. Coxibs, quels réels progrès thérapeutiques ? : données pharmaco-épidémiologiques récentes. *Thérapie* 2004;59:201-5.
41. Laporte JR, Ibanez L, Vidal X, Vendrell N, Leon R. Upper gastrointestinal bleeding associated with use of NSAIDs: newer versus older agents. *Drug Saf* 2004;27:411-20.
42. Garcia Rodriguez LA, Hernandez Diaz S. The risk of upper gastrointestinal complications associated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs, glucocorticoids, acetaminophen, and combinations of these agents. *Arthritis Res* 2001;3:98-101.
43. Prescrire rédaction. Coxibs and oral anticoagulants: risk of interaction. *Prescrire Int* 2002;11:85-6.
44. Lacoste-Roussillon C, Pouyanne P, Haramburu F, Miremont G, Begaud B. Incidence of serious adverse drug reactions in general practice: a prospective study. *Clin Pharmacol Ther* 2001;69:458-62.
45. Haramburu F, Pouyanne P, Imbs JL, Blayac JP, Begaud B. Incidence and prevalence of adverse drug reactions. *Presse Med* 2000;29:111-4.
46. Harris CJ, Brater DC. Renal effects of cyclooxygenase-2 selective inhibitors. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10:603.
47. Zhao SZ, Reynolds MW, Lejkowith J, Whilton A, Arellano FM. A comparison of renal related adverse drug reactions between rofecoxib and celecoxib, based on the World Health Organization/Uppsala Monitoring Center safety database. *Clin Ther* 2001;23:1478-91.
48. Tilly B, Guilhot J, Salanave B, Garrigue P, Fender P, Allemand H. Programme national de santé publique. Enquête nationale de l'assurance maladie sur la prise en charge médicale de l'hypertension artérielle sévère exonérée du ticket modérateur en France en 1999. Paris : CNAMTS ; mai 2000.
49. Saillour-Glenisson F, Michel P. Facteurs individuels et collectifs associés à l'application des recommandations de pratique clinique par le corps médical. *Revue de la littérature. Rev Epidemiol Sante Publique*, 2003;51:65-80.

